

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Klinik und Morphologie der Struma maligna

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Ute Azzola - van Lessen

geb. van Lessen

aus Nordseebad Juist

Marburg 1968

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Klinik und Morphologie der Struma maligna

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Ute Azzola - van Lessen

geb. van Lessen

aus Nordseebad Juist

Marburg 1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0104

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 22. 2. 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher

Correferent: Prof. Dr. med. P. Gedigk

	<u>Inhaltsangabe</u>	Seite
I	<u>EINLEITUNG</u>	4
II	<u>LITERATUR</u>	4
1	Häufigkeit der Struma maligna	4
2	Alters- und Geschlechtsverteilung	6
3	Morphologie	8
3.1	Klassifizierung	8
3.2	Papilläres Carcinom	11
3.31	Follikuläres Carcinom	12
3.32	Onkocytäres Carcinom	14
3.4	Undifferenzierte Carcinome	15
3.41	Solides Carcinom	15
3.42	Riesenzellcarcinom	16
3.43	Kleinzelliges Carcinom	16
3.5	Sarkome	17
4	Klinische Befunde und Stadien- Einteilung	18
5	Diagnostik	20
6	Therapie	23
6.1	Stadium I	24
6.2	Stadium II	25
6.3	Stadium III	25
6.4	Stadium IV	26
6.5	Hormontherapie	28
7	Spätergebnisse	29
III	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	31
IV	<u>ERGEBNISSE</u>	32
1	Häufigkeit der Struma maligna so- wie Alters- und Geschlechtsver- teilung	32
2	Morphologische und klinische Ein- teilung mit Beispielen	36
2.1	Morphologische Einteilung	36
2.2	Klinische Einteilung	38

	Seite
2.3 Beispiele der Geschwulsttypen und Ausbreitungsstadien	46
2.31 Papilläres Carcinom - Stadium II (Fall 1)	46
2.32 Follikuläres Carcinom - Stadium I (Fall 2)	47
2.33 Onkocytäres Carcinom - Stadium III (Fall 3)	50
2.34 Undifferenziertes Carcinom - Stadium IV (Fall 4)	51
2.35 Sarkom - Stadium III (Fall 5)	53
3 Symptomatologie	55
4 Diagnostik	60
4.1 Röntgenuntersuchung der Trachea und der Lunge	60
4.2 Schilddrüsenfunktionsprüfung mit J ¹³¹	62
4.3 Scintigramm	65
4.4 Laryngoskopie	67
5 Therapie und postoperativer Verlauf	68
V <u>BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE</u>	77
1 Häufigkeit	77
2 Alters- und Geschlechtsverteilung	78
3 Morphologie der SM	79
4 Symptomatologie und Diagnostik	81
5 Therapie und postoperativer Verlauf	8
6 Prognose der SM	86
VI <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	88
VII <u>LITERATUR-VERZEICHNIS</u>	92
Anhang	100

I. EINLEITUNG

Es ist bekannt, daß bei bösartigen Geschwülsten der Malignitätsgrad und die Prognose für den Patienten vom histologischen Aufbau des Tumors abhängen (44,59,65,66,74). Wieweit dies auch für die malignen Schilddrüsengeschwülste mit ihrer großen morphologischen Variationsbreite zutrifft, soll am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg durch Gegenüberstellung von Klinik und Morphologie dieser Tumoren überprüft werden. Außerdem werden die Behandlungsmöglichkeiten einer Struma maligna und ihre Erfolgsaussichten anhand der Krankheitsverläufe untersucht.

II. LITERATUR

II.1 Häufigkeit der Struma maligna (SM)

Es ist außerordentlich schwer, aus dem Schrifttum einen Überblick über die Häufigkeit der Struma maligna in der Bevölkerung zu bekommen, da die Angaben sich immer auf ausgewählte Kollektive beziehen. In den USA wurden 1956 auf eine Million Einwohner 25 Neuerkrankungen an SM beobachtet (48). In einer Sammelstatistik von Sektionsdiagnosen wurde der Prozentsatz der Struma maligna mit 0,08 % errechnet, er beträgt jedoch 1,79 %, wenn nur Sektionsstatistiken berücksichtigt werden (insgesamt 8), bei denen die Schilddrüsen speziell auf Carcinome hin untersucht wurden (67). RUSSEL u. Mitarb. (1963), SILLIPHANT u. Mitarb. (1964) und SILVERBERG u. Mitarb. (1964,1966)

stellten dabei aufgrund von Serienschnittuntersuchungen fest, daß Carcinome der Schilddrüse sehr klein sein können und einer routinemäßigen Untersuchung leicht entgehen. Makroskopisch sind solche Herde meistens gar nicht erkennbar; SILLIPHANT u. Mitarb. (1964) entdeckten z.B. 27 (14 %) von 193 Schilddrüsen-carcinomen erst bei gründlicher histologischer Untersuchung, nachdem sie makroskopisch keinen Hinweis dafür gefunden hatten.

Eine Zusammenstellung der prozentualen Häufigkeit maligner Strumen bei verschiedenen Kropfformen (Tab. 1a) zeigt, daß bezogen auf die Zahl aller Kropfoperierten durchschnittlich 5 % maligne Strumen gefunden wurden. Die Angaben variieren dabei zwischen 4,4 % (WILLIS 1961) und 9,1 % (GROESBECK 1959).

Bösartige Schilddrüsen-geschwülste kommen unter soliden Strumaknoten etwa 2,8 mal häufiger vor als unter multinodulären Strumen (Tab. 1b und c). Aus den Angaben dreier Autoren (13,31,81) wurde eine durchschnittliche Häufigkeit der Struma maligna unter multinodulären Strumen von 4,1 % errechnet gegenüber 11,2 % bei soliden Strumaknoten.

Bezogen auf alle scintigraphisch kalten Knoten der Schilddrüse beträgt der Anteil maligner Strumen im Durchschnitt sogar 17,9 %, wobei die Angaben zwischen 10 % (DISCHE 1964) und 21 % (ZUKSCHWERDT 1962) schwanken (Tab. 1d). Dagegen wird der durchschnitt-

liche Prozentsatz maligner Tumoren in scintigraphisch warmen Knoten nur mit 3,2 % und in heißen Knoten mit 1,2 % angegeben (Tab. 1e und f). BAY (1966) fand unter 102 warmen Knoten keine maligne Struma, während DISCHE schon unter 11 warmen Knoten eine maligne Struma fand.

II.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Maligne Strumen kommen in jedem Lebensalter vor, der Gipfel der Altersverteilung liegt im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt (6,21,35,49,63). Dabei bestehen erhebliche Unterschiede in der Altersverteilung der einzelnen histologischen Geschwulsttypen. So treten hochdifferenzierte Carcinome bevorzugt bei jüngeren Patienten auf, während undifferenzierte Carcinome und Sarkome im Alter überwiegen (5,6,21,25,26,49,78). Das Durchschnittsalter bei der Operation wurde von BEAHRs u. Mitarb. (1951) für Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom mit 42 Jahren errechnet, während es für solche mit anaplastischem Carcinom 57 Jahre betrug.

Alle Untersucher beobachteten die Struma maligna bevorzugt beim weiblichen Geschlecht, Frauen erkrankten 1,5 bis 4,5 mal so oft an SM wie Männer, wobei die errechnete Durchschnittszahl aus fünf amerikanischen Statistiken (11,35,49,59,78) 1,8 betrug gegenüber 2,9 bei sechs deutschsprachigen Arbeiten (6,40,50,73,84,86). Auch Kröpfe allgemein sollen bei Frauen 2 bis 4 mal so häufig sein wie bei Männern (44).

Tab. 1 : Die Häufigkeit bösartiger Schilddrüsenge-
schwülste in klinisch und scintigraphisch
unterschiedlichen Kröpfen.

a)	Verfasser		Alle Strumen	maligne Strumen	in %
	Cole u.M.	1949	663	53	8,0
	Catell u.M.	1953	1479	74	5,3
	Beahrs u.M.	1957	5476	270	4,9
	Groesbeck	1959	253	53	9,1
	Willis	1961	3590	149	4,1
	Dische	1964	95	7	7,4
	Insgesamt:		11556	576	5,0 %
=====					
b)			multinoduläre Strumen		
	Cole u.M.	1949	432	18	4,1
	Groesbeck	1959	58	5	8,5
	Willis	1961	975	36	3,7
	Insgesamt:		1465	59	4,1 %
=====					
c)			Solitärknoten		
	Cole u.M.	1949	231	35	15,8
	Groesbeck	1959	158	18	11,4
	Willis	1961	925	94	10,2
	Insgesamt:		1314	147	11,2 %
=====					
d)			Scintigraphisch kalte Knoten		
	Groesbeck	1959	121	20	16,5
	Zukschwerdt	1962	219	46	21
	Dische	1964	40	7	10
	Boehme	1964	73	11	15
	Insgesamt:		453	81	17,9 %
=====					
e)			Scintigraphisch warme Knoten		
	Groesbeck	1959	80	3	3,7
	Zukschwerdt	1962	74	2	2,7
	Insgesamt		154	5	3,2 %
=====					
f)			Scintigraphisch heiße Knoten		
	Catell u.M.	1953	113	2	1,8
	Groesbeck	1959	13	0	
	Dische	1964	11	1	10
	Bay	1966	102	0	
	Insgesamt		239	3	1,2 %
=====					

II.3 Morphologie der Struma maligna

31 Klassifizierung

Da maligne Schilddrüsengeschwülste mit Sicherheit nur aus dem histologischen Bild diagnostiziert werden können, und man die verschiedenen Geschwulsttypen nach ihrem feingeweblichen Aufbau unterscheidet, soll die Morphologie als Basis den klinischen Beobachtungen vorangestellt werden. Die Morphologie der malignen Schilddrüsentumoren ist außerordentlich vielfältig. Sie reicht von hochdifferenzierten Carcinomen, die schwer gegen die verschiedenen Schilddrüsenadenome abzugrenzen sind, bis zu undifferenzierten kleinzelligen, spindelzelligen oder Riesenzell-Tumoren, die ihre Herkunft aus der Schilddrüse kaum verraten. Die Nomenklatur der Schilddrüsengeschwülste, die von LANGHANS und WEGELIN (80) erarbeitet wurde, ist im deutschen Schrifttum abgewandelt durch von ALBERTINI (1955) und FASSBENDER (1956) bis heute im Gebrauch:

Bösartige epitheliale Geschwülste der Schilddrüse
(nach ALBERTINI)

1.) Metastasierende Adenome (WEGELIN)

- a) Großfollikuläres Adenom
- b) Kleinfollikuläres Adenom
- c) Trabekuläres Adenom
- d) Tubuläres Adenom

2.) Malignes Papillom (WEGELIN)

- malignes papilläres Adenom
- papilläres Adenocarcinom (GRAHAM, JOLL)

3.) Eigentliche Carcinome der Schilddrüse:

- a) "Wuchernde Struma Langhans"
- organoides Schilddrüsenkarzinom
- b) Anaplastische Carcinome:
Carcinoma solidum (ohne follikuläre Differenzierung)
Carcinoma cylindrocellulare (mit tubulärer Differenzierung)
- c) Sonderformen:
Metaplasierendes Carcinom (Pflasterzellcarcinom)
Sklerosierendes Adenocarcinom bei Basedow
(Grahamscher Tumor)

Das von der "Internationalen Union gegen Krebs"

eingesetzte Komitee für Tumornomenklatur (75)

unterscheidet in weitgehender Übereinstimmung mit

WARREN u. MEISSNER (1953) folgende Tumortypen:

- 1.) alveoläres Adenocarcinom
- 2.) sklerosierendes Adenocarcinom
- 3.) papilläres Adenocarcinom
- 4.) Riesenzellcarcinom
- 5.) kleinzelliges Carcinom
- 6.) onkocytäres Carcinom

RUSSEL u. Mitarb. (1963) machten aufgrund von

Serienschnittuntersuchungen an 80 Schilddrüsentumoren die

Erfahrung, daß die meisten differenzierten Carcinome

sowohl papilläre als auch follikuläre Anteile ent-

halten und berücksichtigen dies bei der Einteilung

der Schilddrüsenkarzinome, die sie folgendermassen

vornahmen:

- Einzeltypen:
- 1.) rein papilläres Carcinom
 - 2.) rein follikuläres Carcinom
 - 3.) rein solides Carcinom
 - 4.) Hürthle-Cell-Carcinom

- Mischtypen: 5.) überwiegend papilläres Carcinom
mit follikulären Anteilen
6.) überwiegend follikuläres Carcinom
mit papillären Anteilen
7.) Spindel- und Riesenzellcarcinom mit
papillären und follikulären Anteilen.

Den Chirurgen interessiert der feingewebliche Aufbau
eines Tumors vor allem im Hinblick auf die einzu-
schlagende Therapie und die Prognose der Geschwulst.

Umfassende Untersuchungen von WINSHIP (1958) an
924 Schilddrüsentumoren und WOOLNER u. Mitarb. (1961)
an 885 Schilddrüsentumoren zeigten, daß man unter diesem
klinischen Gesichtspunkt im wesentlichen 3 bzw.

4 Typen des Schilddrüsenkarzinoms unterscheiden kann:

WOOLNER u. Mitarb. (1961)	WINSHIP (1958)
1.) papilläres Adenocarcinom	1.) papilläres Carcinom
2.) follikuläres Adenocarcinom	2.) follikuläres Carcinom
3.) solides Carcinom	3.) undifferenziertes Carcinom
4.) anaplastisches Carcinom	

Dabei wird das onkocytäre (Hürthle-Cell) Carcinom
als Sonderform des follikulären Adenocarcinoms
angesehen.

Im Folgenden werden die einzelnen Tumortypen ent-
sprechend nachstehender Einteilung beschrieben:

- 1.) papilläres Carcinom
- 2.a) follikuläres Carcinom
 - b) onkocytäres Carcinom
- 3.) undifferenziertes Carcinom
 - a) solides Carcinom
 - b) Riesenzellcarcinom
 - c) kleinzelliges Carcinom
- 4.) Sarkome.

II,3.2 Papilläres Carcinom

Makroskopisch reichen seine Erscheinungsformen vom kleinen, festen, gut abgegrenzten, eingekapselten Knoten bis zu großen cystischen Gebilden (2,21,26,79,80,83) mit degenerativen Veränderungen, z.B. Verkalkungen (26,79). Es wächst langsam infiltrierend in die Kapsel und darüber hinaus in seine nächste Umgebung (21,26,43,57,79,80). Das papilläre Carcinom kommt oft in multiplen Herden in der Schilddrüse vor (26,85). Dies wird von den meisten Autoren als intrathyreoidale Metastasierung angesehen, da die Geschwulst früh in Lymphspalten einwächst und die Schilddrüse von einem dichten Lymphgefäßnetz durchzogen ist (53,58,59).

Mikroskopisch ist das papilläre Carcinom aus stromahaltigen Zottenbäumen aufgebaut, die von einem meist einschichtigen cubischen bis zylindrischen Epithel bedeckt sind, das nur wenig Mitosen aufweist (21,79,80,83). Die Epithelzellen haben einen bläschenförmigen Kern. Das Cytoplasma hat bei der HE-Färbung eine feine eosinophile Körnelung (21,80). Bei Degeneration des Epithels können sich sogenannte Psammkörperchen bilden (79,83,85). Innerhalb des Stroma kommen Hyalinisierung und Kalzifizierung vor (21,26,79). Kriterien der Malignität bei der Abgrenzung gegen das papilläre Adenom sind: Kapselinfiltration (1,21,59,85), Einwachsen der Geschwulst in Lymphspalten und Blutgefäße (30,79). Häufig findet sich

nicht ein rein papillärer Geschwulstaufbau, sondern kommen daneben kleine follikuläre Geschwulstanteile vor (1,2,21,26,80). RUSSEL u. Mitarb. (1963) unterscheiden diese aus papillären und follikulären Anteilen aufgebauten Carcinome von den rein papillären, während andere Autoren sie zu den papillären Carcinomen rechnen, solange das papilläre Wachstum vorherrschend ist (59,83,85).

Die Metastasierung dieses Tumors erfolgt vorwiegend auf dem Lymphweg in die regionären Halslymphknoten und in das Mediastinum (24,26,43,58,79,80,85). Da diese Halslymphknotenmetastasen hochdifferenziert sind und ohne augenfälligen Primärtumor der Schilddrüse vorkommen können, wurden sie lange für lateral aberrantes Schilddrüsengewebe gehalten (80). KING und PEMBERTON wiesen 1942 nach, daß es sich hierbei um Metastasen handelte, die immer von einem Primärtumor in der Schilddrüse ausgingen, der manchmal mikroskopisch klein war (Mikrocarcinom). Fernmetastasen von papillären Schilddrüsenkarzinomen kommen bevorzugt in der Lunge vor, seltener im Skelettsystem (24,26,49,78,79,85).

II,3.3 Follikuläres Carcinom

Makroskopisch kann es sich als fester abgekapselter Knoten darstellen, der kaum von einem Adenom zu unterscheiden ist (21,24,49,80,85). Andererseits kann es über seine Bindegewebskapsel hinauswachsen, die gesamte Schilddrüse durchsetzen, in benachbarte Strukturen einbrechen und degenerative Veränderungen,

wie Hyalinisierung, Verkalkung und Cystenbildung aufweisen (57,79,80,85).

Mikroskopisch findet sich meistens ein kleinfollikulärer Aufbau. Daneben kommen tubuläre und trabekuläre Anteile vor. Gegenüber dem normalen Schilddrüsengewebe tritt das Kolloid zugunsten des Epithels zurück (1,21,49,59,79,80,83). Unregelmäßigkeiten des Epithels, wie Mehrschichtigkeit, Zellpolymorphie oder Mitosen deuten die Malignität des hochdifferenzierten Adenocarcinoms an (1,21,79,80,83). Sichere Zeichen der Malignität sind Kapselinfiltration und die für diesen Tumor charakteristische Blutgefäßinvasion (1,21,30,49,57,79,83,85,88).

Die Metastasierung erfolgt früh haematogen, oft ehe die Geschwulstkapsel durchbrochen ist (24,49,57). Die Metastasen finden sich hauptsächlich in der Lunge und im Skelett, vor allem in den großen Knochen mit rotem Mark (1,24,49,57,83). Der lymphogene Metastasierungsweg ist im Vergleich zum papillären Carcinom selten (1,24,30,43,49,57,80,83) und wird erst nach Durchbruch der Schilddrüsenkapsel beschritten (49). Lymphknotenmetastasen kommen im regionalen Abflußgebiet der Schilddrüse sowie in den mediastinalen, insbesondere paratrachealen Lymphknotengruppen vor. Da die Metastasen des follikulären Schilddrüsenadenocarcinoms sich zu regelrecht gebautem Schilddrüsengewebe ausdifferenzieren können, wurden sie als Absiedlung gutartiger Adenome angesehen (23,19,28) und derartige Fälle "metastasierendes Adenom (WEGELIN) genannt (1,21).

II,3.32 Onkocytäres Carcinom

Makroskopisch liegt meistens ein abgekapselter Knoten vor, der wegen seines expansiven Wachstums oft wie ein Adenom aussieht (24,25). In späteren Stadien wächst das onkocytäre Carcinom auch über seine Kapsel hinaus in die angrenzende Halsmuskulatur und in Blutgefäße ein (59).

Mikroskopisch haben diese Tumoren meistens einen kleinfollikulären Aufbau, ähnlich wie das follikuläre Adenocarcinom (24,59,83). Nur selten kommen papillär gebaute Bezirke vor (25). Die Zellen sind cubisch bis polygonal und haben relativ kleine, bläschenförmige, blass granulierte Kerne (59,83). Ihr Cytoplasma ist homogen und bei der HE-Färbung eosinophil. Mitosen sind selten (25,59,83).

Die Metastasierung erfolgt wie beim follikulären Carcinom ins Skelett und in die Lunge. Lymphknotenmetastasen sind sehr selten (25,59). Das onkocytäre Carcinom wird wegen seiner großen strukturellen Ähnlichkeit mit dem follikulären Adenocarcinom als cytologische Sonderform dieser Geschwulstart angesehen (WINSHIP 1957, WOOLNER u. Mitarb. 1961), aus dem es sich möglicherweise durch einen Umdifferenzierungsvorgang entwickelt (HAMPERL 1961).

II,3.4 Undifferenzierte_Carcinome

3.41 Solides Carcinom

In weitgehender Übereinstimmung mit der von WEGELIN (1926) gegebenen Beschreibung des Carcinoma solidum wird von WOOLNER u. Mitarb. (1961), RUSSEL u. Mitarb. (1963) und ANDERSON u. WINSHIP (1966) das solide oder medulläre Carcinom als Sonderform des undifferenzierten Carcinoms beschrieben und gegen das kleinzellige und großzellige anaplastische Carcinom abgegrenzt. Andere Autoren schließen sich dieser weiteren Unterteilung des undifferenzierten Carcinoms nicht an (81).

Makroskopisch besteht das solide Carcinom aus einem festen, weißlichen Gewebe mit sklerotischen Bezirken und fleckförmigen Verkalkungen. Eine Tumorkapsel fehlt meistens (85).

Mikroskopisch sind die Zellen in großen homogenen Zellnestern angeordnet, die von schmalen Bindegewebssepten umrahmt sind. Neben überwiegend polygonalen Zellen kommen auch spindelige Zellen vor. Mitosen sind häufig. Das Bindegewebsstroma läßt teilweise hyaline Degeneration erkennen und enthält oft Amyloid. Von RUSSEL u. Mitarb. (1963) wird die besondere Neigung dieser Geschwulstzellen zum Einbruch in intrathyreoidale Lymphgefäße hervorgehoben.

Die Metastasierung erfolgt überwiegend lymphogen, zunächst in die regionären Lymphknoten, später in angrenzende Lymphknotengruppen. Fernmetastasen kommen hauptsächlich in Lunge und Knochen, weniger häufig in

Leber und Niere vor.

3.42 Riesenzellcarcinom

Makroskopisch stellt es ein weißliches, festes Gewebe dar, das meistens die ganze Schilddrüse durchsetzt und von dort aus in die benachbarten Halsorgane infiltrierend eingebrochen ist (59,79,83,85).

Mikroskopisch fehlt der organoide Aufbau, stattdessen sind die hochgradig polymorphen Zellen in ein streckenweise hyalin degeneriertes Bindegewebsstroma eingelagert. Große Zellen mit blasigen Kernen, mehrkernige Riesenzellen und spindelige, bindegewebsartige Zellen wechseln im Zellbild ab. Mitosen findet man häufig (59,70,79,85). Durch diese Vielfalt der Zellformen entsteht ein pseudosarcomartiges Bild (70). Nur durch Aufspüren einzelner höher differenzierter, papillär wachsender Tumorbezirke ist es möglich, die Diagnose Schilddrüsenkarcinom morphologisch überhaupt zu stellen (57,83).

3.43 Kleinzelliges Carcinom

Makroskopisch ist es dem Riesenzellcarcinom ähnlich, jedoch meistens nicht ganz so groß und auch nicht so ausgedehnt in die Halsorgane infiltriert (79,83)

Mikroskopisch findet sich ebenfalls kein organoider Geschwulstaufbau. Die relativ einheitlichen, kleinen Zellen mit chromatinreichen Kernen liegen dicht in einem zarten bindegewebigen Stroma; Mitosen sind häufig (70,77,79). Diese Tumoren haben eine große Ähnlichkeit mit Lymphosarkomen (70,79), aber ähnlich

wie beim Riesenzellcarcinom läßt sich die Abgrenzung doch anhand einzelner differenzierter Carcinomteile oder Übergangsformen mit einiger Sicherheit treffen (79).

Metastasierung vorwiegend lymphogen in die regionalen Halslymphknoten, Fernmetastasen in Lunge und Knochen (77,79).

II,3.5 Sarkome der Schilddrüse

Wird in Halslymphknoten oder der Schilddrüse selbst eine sarkomatöse Geschwulst gefunden, die nirgend mehr an Schilddrüsenparenchym erinnert und für die im übrigen Körper kein Primärtumor auffindbar ist, so liegt die Diagnose eines von der Schilddrüse ausgehenden Sarkomes nahe; solange es sich um ein Lymphosarkom oder ein Spindelzellsarkom handelt, wird der Pathologe die Diagnose jedoch immer nur mit Vorsicht stellen (77,70).

Das maligne Haemangioendotheliom ist nach WEGELIN (1926) in endemischen Kropfgebieten nicht selten, was auf einen Zusammenhang seiner Entstehung mit der Schilddrüsenhyperplasie hindeuten könnte. Der bevorzugt solitär auftretende Tumor zeigt anfangs ein teleangiektatisches Bild, Endothelwucherungen mit chromatinreichen Kernen und zahlreichen Mitosen. Die Endothelzellen wuchern spindelig und strangförmig in einem faserreichen Bindegewebe. Kavernöse, blutig durchtränkte Hohlräume sind neben ausgedehnter Hyalinisierung zu finden (21,68,80). In den Tumorzellen lassen sich phagocytierte Erythrozytenreste nachweisen (68). Die Metastasierung erfolgt spät,

hauptsächlich haematogen in die Lunge und das Knochenmark, seltener in regionale Lymphknoten (80).

II,4 Klinische Befunde und Stadieneinteilung

Die Struma maligna macht, wie viele andere bösartige Geschwülste erst im fortgeschrittenen Stadium eindeutige klinische Symptome, die eine Diagnose ermöglichen.

In einem hohen Prozentsatz wird die Malignität einer Struma erst bei der Operation oder bei der histologischen Untersuchung erkannt. In einer Serie maligner Strumen der Mayo Klinik (5) wurde die Malignität nur in 55 % der Fälle praeoperativ diagnostiziert, in einer ähnlichen Untersuchung aus der Lahey Klinik in Boston (11) in 35 %.

Charakteristischerweise ist das Schilddrüsenkarzinom als einseitiger derber oder harter Knoten im Organ zu tasten, der anamnestisch im Verlauf von Wochen oder Monaten gewachsen ist (6,49,57,69,78,80,85). Differentialdiagnostisch ist zu diesem Zeitpunkt an das Vorliegen eines benignen Adenoms zu denken. Bei plötzlicher schmerzhafter Größenzunahme der Schilddrüse muß eine akute Thyreoiditis (3,21) ausgeschlossen werden (lokale Entzündungszeichen, Scintigramm, Nachweis von Autoantikörpern). Auch eine Blutung in ein Adenom oder eine multinoduläre Struma hinein kann malignes Wachstum vortäuschen, ist jedoch meistens an plötzlich einsetzendem Druck- oder Spannungsgefühl zu erkennen (49,57,78).

In Strumen mit solitären Knoten wurde zweimal so oft ein Carcinom gefunden wie in multinodulären Kröpfen (50). Das Bestehen einer Stauung der Hals- und Armvenen oder eine Belastungsdyspnoe deuten vor allem auf retrosternales und intrathorakales Wachstum einer Struma hin und sind als Hinweis auf Malignität kaum zu verwerten (34,62). Dagegen ist eine höckerige, harte Struma, die beim Schlucken unbeweglich ist und sich manuell nicht verschieben läßt, in hohem Maße carcinomverdächtig (62). Differentialdiagnostisch kommt hier nur die eisenharte Struma RIEDEL in Betracht, die klinisch nicht vom Carcinom zu unterscheiden ^{ist} (21,49). Heiserkeit bei nachgewiesener N. recurrensparese, Reizhusten und Hämoptye bei Größenzunahme und Unverschieblichkeit eines Kropfes deuten auf infiltrierendes Wachstum einer Struma maligna und Einbruch in die Trachea hin (26,49,62,78, 85,86). Nicht selten fehlt eine Vergrößerung der Schilddrüse und sind als erstes vergrößerte Halslymphknoten zu tasten, in denen histologisch Metastasen einer Struma maligna gefunden werden (86). Auch rheumatische Beschwerden, eine Spontanfraktur oder Rundherde in der Lunge sind als erstes Symptom einer Struma maligna beschrieben worden (57,78).

Aufgrund klinischer Merkmale der Struma maligna haben POPPE, GREGL, DOERING, SCHÖN und VOTH (1962) 4 Ausbreitungs- oder Krankheitsstadien unterschieden und folgendermaßen definiert:

- Stadium I: Freie Beweglichkeit der Schilddrüsengeschwulst mit keinen oder nur geringen Abgrenzungsschwierigkeiten zur Umgebung; Metastasenfreiheit.
- Stadium II: Freie Beweglichkeit der Geschwulst, keine oder nur geringe Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber der Umgebung; Metastasen in den gleichseitigen regionären Lymphknoten.
- Stadium III: Starke Abgrenzungsschwierigkeiten durch ausgedehnten Geschwulsteinbruch in die Nachbarschaft; mit der Umgebung verbackene Metastasen in den gleichseitigen regionären Lymphknoten oder doppelseitige Halslymphknoten-Metastasen.
- Stadium IV: Manifestation von Fernmetastasen bei lokaler Geschwulstausbreitung wie unter I - III.

II,5 Diagnostik

Zur Indikationsstellung und Vorbereitung einer Kropfoperation - insbesondere bei Verdacht auf SM - gehören nach gründlicher Erhebung von Anamnese und klinischem Befund folgende weitere Untersuchungen:

- 1.) Röntgenaufnahme der Trachea in zwei Ebenen zur Abschätzung einer Tracheaverdrängung oder -Einengung durch die Struma (50,62).
- 2.) Lungendurchleuchtung und -Übersichtsaufnahme zur Feststellung retrosternalen oder intrathorakalen Strumawachstums sowie zur Fahndung nach Lungen- oder Knochenmetastasen (45,50,57,62). Besteht eine einseitige oder beidseitige Venenstauung des Armes oder Halses ist eine Venographie von dem Vv. cubitales aus als Ergänzung wertvoll (34). Bei Schluckbeschwerden muß eine Röntgendarstellung der Speiseröhre mittels Bariumbreischluck durchgeführt werden (50).

- 3.) Schilddrüsenfunktionstest mit J^{131} zur Abschätzung des Jodspeichervermögens und der Jodumsatzrate, die bei Bestehen einer Struma maligna häufig erhöht ist (73).
- 4.) Anfertigung eines Scintigrammes der Halsregion zur Aufdeckung nicht speichernder "kalter" oder bevorzugt speichernder "heißer" Knoten in der Schilddrüse. Bei Verdacht auf eine Struma maligna muß auch der übrige Körper mit dem Scanner auf metastatisches Schilddrüsengewebe abgesucht werden (31).
- 5.) Kontrolle der Stimmbandfunktion durch Kehlkopfspiegelung zum Auffinden von Schädigungen des N. recurrens durch Strumakompression, infiltratives Tumorwachstum oder eine vorangegangene Kropfoperation (26,49,78,84,85).

Zur Isotopendiagnostik der Struma maligna ist zu sagen, daß Carcinome meistens in euthyreoten Strumen vorkommen und die Schilddrüse bei progressivem Tumorwachstum so lange euthyreot bleibt, wie genügend funktionstüchtiges Parenchym vorhanden ist (36,40).

Intrathyreoidal gelegene, vermindert oder gar nicht speichernde Knoten müssen einen Durchmesser von mindestens 2 cm haben, um im Scintigramm sichtbar zu werden (73). Besonders carcinomverdächtig sind landkartenartig begrenzte oder multiple nicht speichernde Bezirke in der Struma, während eine diffus verminderte Speicherung der Schilddrüse eher für eine Thyreoiditis spricht (73).

Unter II,1 wurde bereits darauf hingewiesen, daß 21 % aller kalten Knoten und nur 1 % aller heißen Knoten (81) histologisch maligne sind. Bei kalten Knoten kommt differentialdiagnostisch ein cystisch oder hyalin degeneriertes Adenom oder eine chronische Thyreoiditis in Betracht, beim heißen Knoten liegt meistens ein vermehrt speichernder Parenchymbezirk oder ein autonomes "toxisches Adenom" vor. Einen zusätzlichen Aufschluß gibt das Verhalten des intrathyreoidalen Jodumsatzes. Ist der Jodumsatz einer Struma, die einen kalten Knoten enthält, erhöht, so verstärkt dies den Verdacht der Malignität. Die Jodumsatzerhöhung ist die Folge einer Verkleinerung des Jodpools, wenn funktionstüchtiges Drüsenparenchym durch nicht speicherndes Tumorgewebe zerstört oder ersetzt worden ist (36,73). THIEMANN (1965) fand, daß ein kalter Knoten mit flachem Randkontrast bei normalem Jodumsatz der Schilddrüse in 50 %, bei erhöhtem Jodumsatz in 61 % maligne war.

Die J^{131} -Speicherfähigkeit maligner Schilddrüsengeschwülste steht in Zusammenhang mit ihrem morphologischen Differenzierungsgrad (8,12,22,29). Allerdings ist die Speicherfähigkeit hochdifferenzierter Schilddrüsenadenome oft durch die stärkere Jodavidität des umgebenden normalen Schilddrüsengewebes überdeckt, was für die Isotopenbehandlung von Bedeutung ist (8,31,51,52,56).

Die Nadelbiopsie der Schilddrüse wird nur unter besonderen Umständen empfohlen; 1. zur Bestätigung einer klinisch diagnostizierten lymphocytären Thyreoiditis (BOEHME 1964), 2. bei klinisch gesichertem inoperablem Carcinom (44). Generell angewandt lieferte die Nadelbiopsie 52 % richtige Diagnosen und bei Struma maligna sogar nur 31 % Treffer, sodaß sie als Routinemethode unbrauchbar ist (10,44).

II,6 Therapie

Ausgehend von der Erfahrung, daß etwa 5 % aller operierten Kröpfe maligne sind (Tab. 1a) und in vielen Fällen die Malignität klinisch nicht erkennbar ist, sehen viele Chirurgen (43,57,59,62,83) in jeder euthyreoten Knotenstruma eine Indikation zur Operation, vor allem wenn der Kropf eine gewisse Größe erreicht hat und die Trachea verlagert. CATELL u. Mitarb. (1963) gehen noch einen Schritt weiter und fordern die operative Entfernung jeden tastbaren Knotens aus der Schilddrüse und bei wachsenden Knoten sogar die Thyreoidektomie. ZUKSCHWERDT (1962), THIEMANN (1965) und BAY (1966) sehen den solitären scintigraphisch kalten Strumaknoten als absolute Operationsindikation an.

Das therapeutische Vorgehen richtet sich bei der Struma maligna nach dem klinischen Stadium der Geschwulstausbreitung und nach dem Geschwulsttyp. Soweit es irgend möglich ist, soll die Geschwulst zunächst operativ entfernt werden (60). BAY (1966) und viele

andere Autoren (26,44,57,63,78,83) empfehlen bei jeder isolierten Adenomaausschälung aus der Schilddrüse eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung zum Ausschluß eines Carcinoms. Wird ein solches entdeckt, sollte der Eingriff sofort zur radikalen Entfernung des Carcinoms erweitert werden.

II,6.1 Für alle einseitig entwickelten Carcinome des Stadium I wird als operative Maßnahme, unabhängig vom Geschwulsttyp in der Regel die Hemithyreoidektomie empfohlen (43,57,60,73). Erst wenn die Geschwulst nicht mehr auf einen Seitenlappen beschränkt ist, wird die totale Thyreoidektomie für erforderlich gehalten. Andere Autoren führen bei allen malignen Strumen - unabhängig vom Geschwulsttyp und von der intraoperativ erkennbaren Geschwulstausbreitung - die totale Thyreoidektomie durch (11,58,59,63). Einige Autoren berichten über die zusätzliche Ausräumung benachbarter Lymphknoten, auch wenn sie makroskopisch unverdächtig sind (25,49,58,59) oder empfehlen die radikale Halslymphknotenausräumung schon im Stadium I (11,74,78). Postoperativ soll für eine sorgfältige Schilddrüsenhormon-Substitution mit Thyreoidesicca gesorgt werden (14-16). Eine Nachbestrahlung der differenzierten Tumoren ist im Stadium I nicht erforderlich, da sie wenig strahlenempfindlich sind (15,24,44,57,58,82). Auch eine Radiojodbehandlung ist in diesen Fällen nicht erforderlich (71,56). Bei undifferenzierten Carcinomen, sofern sie noch im

Frühstadium operiert wurden, wird die prophylaktische Nachbestrahlung empfohlen (44).

II,6.2 Die Behandlung der Struma maligna im Stadium II unterscheidet sich im Prinzip nicht von derjenigen im Stadium I; zusätzlich wird hier aber die radikale Halslymphknotenausräumung gefordert. Einige Autoren machen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine modifizierte "radical neck-dissection" bei der sie den M. sternocleidomastoideus und die V. jugularis erhalten (15,44,85), während sie bei allen undifferenzierten Carcinomen auch die radikale Halslymphknotenausräumung vornehmen. Die postoperative Nachbehandlung ist die gleiche wie ^{bei} Carcinomen des Stadium I, da diese Tumoren nach der "radical neck-dissection" als radikal operiert gelten können.

II,6.3 Die operative Behandlung der Struma maligna besteht beim Stadium III in der totalen Thyreoidektomie mit weitmöglicher Entfernung des umgebenden infiltrierten Gewebes (MEANS 1963); Dabei können die kurze Halsmuskulatur, die Vv jugulares externae, eine V. jugularis interna und ein N. recurrens geopfert werden (44,57,60). Im Mediastinum befindliche Lymphknotenmetastasen werden von einzelnen Chirurgen durch zusätzliche Sternotomie entfernt (44). Andere Autoren (43,49) raten zu einer dem Zustand des Patienten angepassten weitmöglichen Tumorentfernung, ohne nähere Richtlinien zu geben.

Da Schilddrüsenkarzinome des Stadium III in der Regel auch mit heroischen Operationsmaßnahmen nicht mehr radikal operiert werden können, liegt hier das Hauptanwendungsgebiet der Strahlentherapie. Sie wird in erster Linie als Röntgenbestrahlung durchgeführt und damit die postoperative Prognose verbessert (26,35,37, 43,49,57,78,79,86). Undifferenzierte Carcinome und Sarkome zeigen nur vorübergehend eine gute Rückbildung (24,31,37,57,77,82). Differenzierte Carcinome im Stadium III können auch mit J^{131} nachbehandelt werden (71,56), sofern sie Radiojod speichern (siehe II,6.4).

II,6.4 Die Behandlung einer Struma maligna im Stadium IV hat die Abwendung unmittelbar lebensbedrohlicher Zustände und die Klärung der histologischen Diagnose zum Ziel, die für das weitere Vorgehen entscheidend ist. Undifferenzierte, anaplastische Carcinome sind in der Regel so ausgedehnt in die Umgebung infiltriert, daß nur die Biopsie und gegebenenfalls gleichzeitig eine Tracheotomie ausgeführt werden kann (57,78). Soweit es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt wird anschließend intensiv bestrahlt (78). Liegt ein günstiger Befund mit geringer Infiltration des umgebenden Gewebes vor, wie das bei differenzierten Carcinomen gelegentlich beobachtet wird (79), so ist das operative Vorgehen das gleiche wie im Stadium III. Einzelne Metastasen, vor allem Knochenmetastasen, lassen sich durch eine Röntgen-

bestrahlung recht gut beeinflussen (40,45,50,82). Lungenmetastasen sind dagegen für die Bestrahlung weniger geeignet, da es infolge der erforderlichen hohen Strahlendosen zu einer Fibrose des Lungenparenchyms kommt (35,37). Da einige differenzierte Adenocarcinome noch die Fähigkeit besitzen, J^{131} zu speichern (22) und sich die Metastasen meistens ebenso verhalten wie der Primärtumor (8,14,18,24,29,71), ist bei diesen Carcinomen die J^{131} -Behandlung indiziert (56). Damit sie voll wirksam werden kann muß zuvor unabhängig von der Ausdehnung des Primärtumors die totale Thyreoidektomie durchgeführt werden, wobei alles funktionsfähige J^{131} speichernde normale Schilddrüsengewebe beseitigt wird. Erst wenn kein normales Schilddrüsengewebe mehr vorhanden ~~ist~~, läßt sich die Speicherfähigkeit des Schilddrüsenkarzinomgewebes soweit steigern, oder überhaupt erst erreichen (8,18,44,60,71,78), daß die Radiojodtherapie Aussicht auf Erfolg hat. Ist eine Operation undurchführbar oder aus speziellen Gründen kontraindiziert, so kann die Zerstörung des normalen Schilddrüsengewebes auch durch J^{131} (Radiojodresektion) vorgenommen werden (8,56). Durch Ganzkörper-scintigramme wird im Anschluß an eine dieser Maßnahmen und während der J^{131} -Behandlung die Speicherfähigkeit der Metastasen sowie der therapeutische Effekt kontrolliert (8,31,56). Das carcinomatöse Schilddrüsengewebe kann durch TSH-Gabe (8,12,56) oder durch

eine Propylthiouracilbehandlung (über vermehrte TSH-Ausschüttung der Hypophyse: 56,71) zu vermehrter Speichertätigkeit stimuliert werden. Eine sorgfältige Hormonsubstitution ist während dieser Behandlung unbedingt erforderlich (8,12,56,71). Sie muß nur jeweils kurz vor erneuter J^{131} -Applikation unterbrochen werden. Die Hormonsubstitution nach Gabe von J^{131} verlängert die Verweildauer des J^{131} im Carcinomgewebe und erhöht dadurch die lokal zur Wirkung kommende Strahlendosis (71). Nachteile der J^{131} -Behandlung sind: 1. die Gefahr der Keimdrüschädigung im fortpflanzungsfähigen Alter (8,18,29), 2. die Gefahr, eine Leukämie oder Knochenmarkshemmung zu induzieren (8,14,29,56).

II,6.5 Hormontherapie

Abgesehen davon, daß eine Hormonsubstitution nach jeder Strumaresektion durchgeführt werden sollte, um durch euthyreote Stoffwechsellaage der Rezidivneigung entgegenzuwirken (14,42,76) empfiehlt CRILE (1966) die Behandlung des papillären Adenocarcinoms mit Thyreoidea sicca. Er stützt sich dabei auf experimentelle Beobachtungen von BIELSCHOWSKY (1955) und FURTH (1957), die bei langfristiger Stimulierung der Schilddrüse zuerst eine Hyperplasie und später die Entwicklung autonomer Geschwülste beobachtet haben. Außerdem sah CRILE (1957) bei Strumapatienten, die mit J^{131} behandelt wurden, die Entstehung von papillären Schilddrüsenkarzinomen. Bei Zerstrahlung des gesunden und carcinomatösen Gewebes kam es nach einiger Zeit

zu völliger Entdifferenzierung und aggressivem Wachstum dieser Geschwülste. CRILE mach^{te} dafür vor allem die durch die Schilddrüsenzerstörung erzeugte Hypothyreose verantwortlich. Dies schien um so wahrscheinlicher, als es ihm bei vielen Patienten mit papillärem Adenocarcinom gelang, mit Hilfe von Thyreoidea sicca einen Wachstumsstillstand der Geschwulst und sogar die Rückbildung von Metastasen zu erreichen. Deshalb empfiehlt er, beim papillären Adenocarcinom mit Fernmetastasen (Stadium IV) eine Behandlung mit Thyreoidea sicca in der Form durchzuführen, daß eine ständige, leicht hyperthyreote Stoffwechsellage aufrechterhalten wird.

II,7 Spätergebnisse

Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten, die an einer Struma maligna leiden, wurde von CATTEL u. COLCOCK (1954) mit 44,3 %, MACFEE (1953) mit 38 %, WIMDEYER (1954) mit 51,2 % und von POPPE u. Mitarb. (1962) mit 44 % angegeben. Von anderen Autoren wurden Angaben über die 5-Jahresüberlebensrate ihrer Patienten unter Berücksichtigung der Morphologie des Tumors gemacht. Dabei fanden FRAZELL u. FOOTE (1949) folgendes:

Tumortyp	5-Jahresüberlebensrate
papilläres Carcinom	79,6 %
follikuläres Carcinom	28,6 %
solides Carcinom	23 %
Riesenzellcarcinom	---

1939 wies PEMBERTON darauf hin, daß hochdifferenzierte Schilddrüsenkarzinome einen sehr langen Krankheitsverlauf haben könnten. Er verglich bei seinen Patienten 5-Jahresüberlebensrate und 10-Jahresüberlebensrate miteinander und fand folgendes

Ergebnis:

Tumortyp	Stadium	Überlebensrate	
		5 Jahre	10 Jahre
papilläres Ca	I - II	92,7 %	82,6 %
	III - IV	63,0 %	35,0 %
follikuläres Ca	I - II	70,4 %	56,0 %
	III - IV	25,0 %	11,0 %

WOOLNER u. Mitarb. (1961) gaben eine 10-Jahresüberlebensrate ihrer Patienten mit papillärem Carcinom im Stadium I bis II von 87,1 % und im Stadium III bis IV von 62,5 % an. Bei den Patienten mit follikulärem Carcinom im Stadium I bis II überlebten 85 %

10 Jahre, im Stadium III bis IV immerhin noch 44,4 %.

Von seinen Patienten mit solidem Carcinom überlebten 61% 10 Jahre, während alle Patienten mit anaplastischen Carcinomen innerhalb des ersten Jahres nach der Operation starben.

Die Behandlungsgrundsätze dieser Autoren sind im allgemeinen die gleichen, indem entsprechend der Geschwulstausbreitung die Hemithyreoidektomie oder Thyreoidektomie mit Halslymphknotenausräumung bei makroskopisch sichtbarem Lymphknotenbefall gefordert wird mit anschließender Nachbestrahlung.

III MATERIAL UND METHODIK

Aus dem Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg von 1959 - 1966 wurden aufgrund des Operationsbuches und der Diagnosen-Sichtlochkartei alle Patienten erfaßt, die wegen einer Struma maligna behandelt wurden und bei denen die Diagnose morphologisch gesichert wurde.

Soweit die Patienten mit Röntgenstrahlen in der Universitäts-Strahlenklinik, mit Radiojod im Institut für Nuklearmedizin nachbehandelt oder später in der Medizinischen Universitätsklinik bzw. - Poliklinik kontrolliert worden waren, wurden die Krankenblätter der betreffenden Kliniken mit ausgewertet. Anhand aller verfügbaren Unterlagen wurde das praeoperative Ausbreitungsstadium der Geschwulst vor der Operation nach der Stadieneinteilung von POPPE u. Mitarb. bestimmt (IV,4).

Der Krankheitsverlauf von Patienten, die nicht zu Kontrolluntersuchungen in einer der obengenannten Kliniken erschienen waren, wurde durch Nachuntersuchung in ihrer Wohnung erforscht. Bei auswärtigen Patienten wurden die Hausärzte gebeten, folgende Fragen über den Patienten zu beantworten:

1. Befindet der Patient sich noch in ihrer Behandlung?
2. Geht es dem Patienten gut/schlecht ?
3. Besteht Anhalt für ein Tumorrezidiv ?
4. Falls der Patient gestorben ist, welches war die Todesursache?

Die Nachuntersuchungen wurden im Juni 1967 abgeschlossen.

Alle histologischen Präparate, die von den Strumen dieser Patienten anlässlich einer Radikaloperation, Probeexcision oder Obduktion angefertigt worden waren, wurden zusammen mit den dazugehörigen Paraffinblöckchen aus dem Archiv des Pathologischen Institutes der Universität Marburg entliehen. Bei 26 Patienten wurden zusätzliche Paraffinschnitte angefertigt und in folgender Weise gefärbt:

Hämalaun-Eosin: Romeis S. 156 §659, §651

Trichrome nach Masson : Romeis S. 347 §1496

Versilberung nach Gömöri: Romeis S. 356 §1533

Elastika nach Weigert : Romeis S. 363 §1560

Aufgrund dieses Materials wurden alle malignen Strumen einheitlich klassifiziert und für die weitere Bearbeitung nur noch diese Einteilung berücksichtigt.

IV ERGEBNISSE

IV,1 Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Zeitraum vom Januar 1959 bis Dezember 1966 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg 909 Patienten wegen einer Struma operiert. Bei 53 von ihnen wurde eine Struma maligna gefunden, d.h. 5,8 % aller operierten Kröpfe waren bösartig. Die Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten mit einer euthyreoten oder malignen Struma zum Zeitpunkt der Operation (Abb.1) zeigt einen steilen Anstieg der Kurven der euthyreoten Strumen im

2. und 3. Lebensjahrzehnt, während die Kurven der malignen Strumen einen ersten kleinen Gipfel in der 4. Dekade und einen größeren in der 6. bzw. 7. Dekade erreichen. Bei den euthyreoten Strumen ist in allen Altersklassen ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes erkennbar, das rechnerisch 3,2 zu 1 beträgt. Maligne Strumen kamen bei Frauen 2,5 mal so häufig vor wie bei Männern. Ferner sieht man, daß schon im 2. und 3. Lebensjahrzehnt je 2 Frauen unter unseren Patienten an einer SM erkrankt waren, während bei den Männern die frühesten Krankheitsfälle im 4. Lebensjahrzehnt gefunden wurden. Insgesamt waren 10 Patienten mit SM (20 %) jünger als 40 Jahre. Die Altersverteilung aller Patienten mit euthyreotem, hyperthyreotem oder malignem Kropf zur Zeit der Operation ist in Abb. 2 dargestellt. Dabei fällt auf, daß die Kurve der malignen Strumen eine Dekade später ansteigt als die beiden anderen Kurven und ihren ersten Gipfel in der 4. Dekade erreicht, während letztere schon in der 3. Dekade einen Höhepunkt zeigen. Das Maximum der Verteilungskurve maligner Strumen liegt in der 6. Dekade statt wie bei beiden anderen Kropfformen in der 5. Dekade. Der prozentuale Anteil bösartiger Strumen am Operationsgut nimmt vom 6. Lebensjahrzehnt an stark zu.

Die Altersverteilung der differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome und der Sarkome

ist in Abb. 3 aufgezeichnet. Auf eine weitere Unterteilung nach Carcinomtypen wurde verzichtet, da die einzelnen Kollektive für die Darstellung einer Altersverteilung sonst zu klein geworden wären. Das errechnete Durchschnittsalter liegt für die differenzierten Carcinome bei 49,8 Jahren, für die undifferenzierten Carcinome bei 57,2 Jahren und für die Sarkome bei 71 Jahren, während es für euthyreote Strumen 40,9 und für die hyperthyreoten Strumen 43,1 Jahre beträgt. Die Kurven der Carcinome in Abb. 3 zeigen zwei Gipfel, den ersten in der 4. Dekade, den zweiten bei differenzierten Carcinomen in der 6. Dekade, bei undifferenzierten Carcinomen in der 7. Dekade. Die Zahl der Sarkome ist für eine gesicherte Aussage zu klein. Aus den Abbildungen 1 bis 3 geht hervor, daß die Entstehung maligner Strumen der Entwicklung euthyreoter oder hyperthyreoter Strumen nachfolgt. Weiterhin bilden sich differenzierte Carcinome in einem jüngeren Lebensalter als undifferenzierte Carcinome.

Abb.1

Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten mit euthyreoten oder malignen Strumen zur Zeit der Operation.

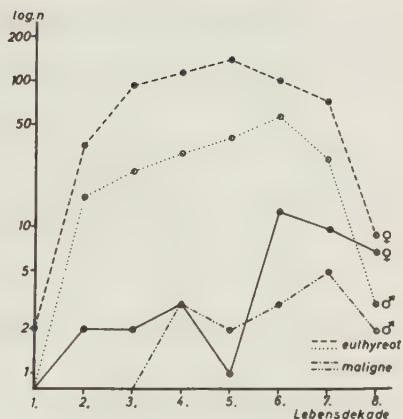


Abb.2

Altersverteilung der Patienten mit euthyreoter, hyperthyreoter und maligner Struma zur Zeit der Operation.

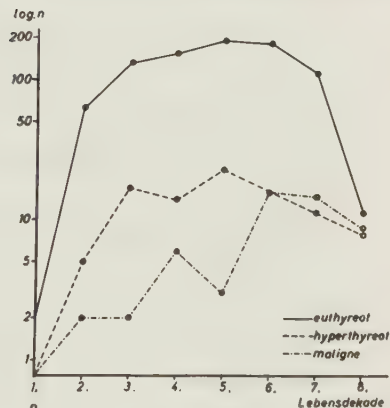
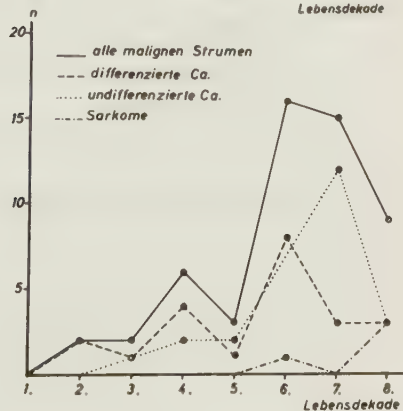


Abb.3

Altersverteilung der Patienten mit verschiedenen Arten maligner Strumen.



IV,2 Morphologische und klinische Einteilung mit Beispielen

IV,2.1 Morphologische Einteilung

Beim Versuch, die malignen Strumen einheitlich zu klassifizieren schien mir die Einteilung nach RUSSELL u. Mitarb. (1963) der morphologischen Vielfalt der Schilddrüsenkarzinome am besten gerecht zu werden. Deshalb wurden zunächst alle Tumoren nach dieser Einteilung klassifiziert (Tab. 2, li.). Für den Vergleich von Klinik und Morphologie der Struma maligna erwies sich die Einteilung bei dem zur Verfügung stehenden kleinen Krankengut jedoch als zu detailliert. Die Aufgliederung wurde daher auf die 3 Grundtypen des Schilddrüsenkarzinoms nach WINSHIP (1957) beschränkt (Tab. 2 re.), denen alle von RUSSELL u. Mitarb. beschriebenen Karzinomtypen leicht zugeordnet werden können.

Aus der Zusammenstellung (Tab.2) geht hervor, daß in Marburg mehr undifferenzierte als differenzierte Schilddrüsenkarzinome operiert wurden und daß unter den differenzierten Karzinomen mehr papilläre als follikuläre waren. 8 von 22 differenzierten Karzinomen enthielten papilläre und follikuläre Anteile gemischt. Das onkozytäre Karzinom hatte einen rein follikulären Gewebsaufbau.

Tab. 2 : Morphologische Einteilung der malignen Strumen.

Einteilung nach RUSSELL u. Mitarb.	Anzahl n	in %	Einteilung nach WINSHIP	Anzahl n	in %
1. rein papilläres Ca.	7	13	papilläres Carcinom	12	22
2. papilläres Ca mit follikulärem Anteil	5	9			
3. rein follikuläres Ca.	6	11			
4. follikuläres Ca mit papillärem Anteil	3	6	follikuläres Carcinom	10	19
5. Onkocytäres Ca. (Hürthle-Zell Ca.)	1	2			
6. rein solides Ca.	12	23			
7. Spindel u. Riesen- zell Ca. mit papil- lären u. follikulä- ren Anteilen	15	28	undifferenzier- tes Carcinom	27	51
Sarkome	4	8	Sarkome	4	8
Insgesamt:	53	100		53	100

Die undifferenzierten Carcinome waren nicht einheitlich gebaut. So zeigten die rein soliden Carcinome neben medullären Bezirken trabekuläre und scirrhöse Partien. Unter den anaplastischen Carcinomen gab es Riesenzell-Carcinome, kleinzellige und spindelzellige Carcinome; meistens wiesen diese Carcinome mehrere Zellarten nebeneinander auf. Papilläre oder follikuläre Abschnitte waren in allen undifferenzierten Carcinomen vorhanden und kennzeichneten sie als Schilddrüsen Carcinome.

Neben 49 Carcinomen wurden 4 Sarkome beobachtet: 2 Hämangioendotheliosarkome, 1 rundzelliges Sarkom und 1 Spindelzellsarkom. Alle vier Sarkome waren von der Schilddrüse aus in die Halsorgane vorgewachsen, ohne Fernmetastasen zu setzen. Bei keinem der Sarkome gab es Anhaltspunkte dafür, daß die Geschwulst von außen her in die Schilddrüse eingewachsen wäre.

IV,2.2 Klinische Einteilung

Bei der Einteilung der Geschwülste in die Ausbreitungsstadien nach POPPE u. Mitarb. zeigte sich (Tab.3), daß aufgrund des praeoperativen klinischen Befundes 38 % zu den prognostisch günstigen Frühstadien I und II gehörten und 62 % zu den ungünstigen Spätstadien III und IV. Während der Operation mußte die Stadienzuordnung bei 5 Carcinomen revidiert werden, sodaß schließlich 15 malignen Strumen der Stadien I und II insgesamt 38 der Stadien III und IV gegenüberstehen, was einem Verhältnis von 1 : 2,5 entspricht.

Die Carcinomtypen unterscheiden sich hinsichtlich der praeoperativ festgestellten Ausbreitung. Differenzierte Carcinome kamen überwiegend im Stadium I zur Behandlung, die meisten undifferenzierten Carcinome und alle Sarkome dagegen erst im Stadium III oder IV. Berechnet man die Verhältniszahlen der prognostisch günstigen zu den ungünstigen Stadien für die verschiedenen Carcinomtypen, indem man jeweils die Anzahl SM der Stadien I und II durch die Anzahl SM der Stadien III und IV dividiert, so ergibt sich unter Berücksichtigung des intraoperativen Befundes folgendes Bild:

Papilläres Carcinom	1,4 : 1
Follikuläres Carcinom	1 : 1
Undifferenziertes Carcinom	1 : 8 .

Tab. 3 : Klinische Stadien der Geschwulstausbreitung
verschiedener Typen nach den praeoperativ
erhobenen Befunden.

Histologischer Typ	Klinische Stadien nach POPPE				Summe	
	I	II	III	IV	n	
Papillär	5 (-1)	3	2 (+1)	2	12	
Follikulär	6 (-2)	1	2 (+2)	1	10	
Undifferenziert	3	2 (-2)	16	6 (+2)	27	
Sarkome			4		4	
Gesamtzahl	n	14 (11)	6 (4)	24 (27)	9 (11)	53
	in %	26 (21)	12 (8)	45 (50)	17 (21)	100

(Zahlen in () = Intraoperative Korrektur der Stadienzuordnung)

Aus diesen Zahlen läßt sich eine sprunghafte Zunahme des Malignitätsgrades undifferenzierter Carcinome im Vergleich zu den differenzierten Carcinomen ablesen, Während innerhalb der differenzierten Carcinome zwischen den papillären und follikulären Typen nur ein geringer Unterschied besteht. Die Zahl der Sarkome ist für eine sichere Aussage zu klein, sie scheinen sich jedoch ähnlich wie die undifferenzierten Carcinome zu verhalten.

Einen ersten Aufschluß, warum differenzierte Carcinome viel häufiger im Frühstadium erkannt wurden als undifferenzierte Carcinome gibt die Ermittlung des Zeitpunktes, zu dem die Diagnose maligne Struma bei den einzelnen Ausbreitungsstadien und histologischen Typen gestellt wurde (Tab. 4). Dabei zeigt sich, daß keine einzige maligne Struma im Stadium I praeoperativ diagnostiziert wurde. Nur 2 maligne Strumen dieses Stadiums wurden intraoperativ erkannt; 3 weitere maligne Strumen, die praeoperativ als Stadium I anzusehen gewesen wären, wurden intraoperativ entdeckt, waren aber bereits Stadium III. Das gleiche gilt für 2 maligne Strumen des Stadium II. 9 maligne Strumen des Stadiums I wurden erst postoperativ bei der routinemäßigen histologischen Untersuchung des Operationspräparates erfaßt. Die Carcinome des Stadiums II wurden praeoperativ an den Halslymphknoten erkannt. Dagegen wurde von den Tumoren des Stadiums III je etwa die Hälfte prae- und intraoperativ diagnostiziert. Alle malignen Strumen mit

Fermetastasen in Lunge oder Skelettsystem sind praeoperativ erkannt worden, nur 2 Carcinome im Stadium IV mit Metastasen in den mediastinalen Lymphknoten wurden erst intraoperativ diagnostiziert.

Neben dem Ausbreitungsstadium kommt auch dem histologischen Typ der malignen Struma für den Zeitpunkt der Diagnose eine gewisse Bedeutung zu (Tab. 4 re.). So wurden von 4 papillären Carcinomen im intraoperativ gesicherten Stadium I insgesamt 3 bei der Operation übersehen, gegenüber nur einem von 3 undifferenzierten Carcinomen des Stadium I.

Tab. 4 : Zeitpunkt zu dem die Diagnose Struma maligna bei verschiedenen Ausbreitungsstadien und Geschwulsttypen gestellt wurde.

	<u>Stadium</u>					<u>Geschwulsttyp</u>			
	I	II	III	IV	Summe	1	2	3	4
praepop.		4	14	9	27	7	1	16	3
intraop.	5 (-3)	2 (-2)	10 (+2)		17	1	5	10	1
postop.	9				9	4	4	1	
Gesamtzahl	14 (11)	6 (4)	24 (27)	9 (11)	53	12	10	27	4

Geschwulsttypen: 1 = Papilläre Carcinome
 2 = Follikuläre Carcinome
 3 = Undifferenzierte Carcinome
 4 = Sarkome

Zahl in () = Intraoperative Korrektur.

Den Schluß des morphologischen Abschnittes soll ein Überblick über die Metastasen bilden, die bei den einzelnen Schilddrüsenkarzinomen gefunden wurden (Tab. 6); die Sarkome hatten keine Fernmetastasen gesetzt. Die Häufigkeit der Metastasierung ist bei den einzelnen Carcinomtypen verschieden. So metastasierten die papillären Carcinome am häufigsten in die Lymphknoten, dann in Skelett und Lunge. Bei den follikulären Carcinomen fanden sich gleich häufig Metastasen in Lunge und Lymphknoten und bei den undifferenzierten Carcinomen wurden fast 2mal soviel Lungenmetastasen festgestellt wie Lymphknotenmetastasen. In einzelnen Fällen gab es hier auch Skelett-, Leber- und Nierenmetastasen. Die Hälfte aller beobachteten Metastasen wurden praeoperativ entdeckt.

Tab. 5 : Sitz und Häufigkeit von Metastasen bei
verschiedenen Typen des Schilddrüsen -
carcinoms.

Sitz der Metastasen	Carcinome			Gesamt- zahl
	pap.	foll.	undiff.	
Lunge	1	2	10 (5)	13
Knochen	3 (2)	1 (1)	3 (1)	7
Leber			1	1
Niere			1	1
regionären Lymphknoten	5 (4)	2 (2)	6 (5)	13
Zahl der Patien- ten	12	10	27	49

Zahlen () = praeoperativ gefundene Metastasen.

IV,2.3 Beispiele der Geschwulsttypen und Ausbreitungsstadien

IV,2.31 Papilläres Carcinom, Stadium II (Fall 1)

W.Sch. geb. 13.12.30, Krb1.No. 1981/62

Der 31jährige Mann wurde im April 1962 wegen pectanginöser Beschwerden in der Med.-Univ.-Klinik Marburg aufgenommen. Neben einer Mitralinsuffizienz wurde ein Konglomerat vergrößerter Lymphknoten an der li. Halsseite gefunden. Bei der Probeexcision wurde darin histologisch ein drüsig wachsendes Carcinom entdeckt, das am ehesten von der Schilddrüse ausgehen könnte.

Der Radiojodtest zeigte eine normale Speicherfunktion der Schilddrüse und einen gering über der Norm liegenden intrathyreoidalen Jodumsatz. Im Scintigramm ein nicht-speichernder Bezirk an der äußeren Begrenzung des li. Seitenlappens, re. gleichmäßige Speicherung, im Ganzkörperscintigramm keine weiteren speichernden Bezirke. Röntgenologisch: Kein Anhalt für Tracheaeinengung oder -verdrängung, keine retrosternale Struma, Lungen- oder Knochenmarksmetastasen. Praeoperative Diagnose: Schilddrüsenkarzinom im Stadium II.

Am 29.5.62 Hemithyreoidektomie li. mit Ausräumung aller sichtbaren Halslymphknoten.

Histologisch : papilläres Schilddrüsenkarzinom (Abb.4) umgeben von makrofollikulären Adenomen (J.No. 2038/62 u. 2688/62).

Postoperativ Röntgentiefenbestrahlung mit dem Gammatron-Gerät, Gesamttumordosis = 5400 R.

1 Jahr nach der Operation lag die J^{131} -Speicherung des Schilddrüsenrestes im hypothyreoten Bereich (8 % nach 48 St), der intrathyreoidale Jodumsatz an der oberen Normgrenze.

Bis zum 1.6.1967 kein Anhalt für ein Rezidiv.

IV,2.32 Follikuläres Carcinom, Stadium I (Fall 2)

E.Schw.,geb. 8.9.04, KrbI.No 2228/62, 5058/64, 2694/65.

Die 58-jährige Patientin kam im Juni 1962 wegen eines zweiten Strumarezidivs in die Chir.-Univ.-Klinik Marburg. 1922 hatte sie erstmals eine Schilddrüsenvergrößerung bemerkt. 1941 wurde eine Strumaresektion, 1952 eine erste Rezidivoperation durchgeführt. Seit 1953 wieder langsames Strumawachstum, in der letzten Zeit zunehmende Atemnot, kein Stridor.

Bei der Aufnahme faustgroße, relativ weiche, frei bewegliche und gut abgegrenzte linksseitige Struma. Keine tastbaren Lymphknoten.

Röntgenologisch: Deutliche Verdrängung der Trachea nach rechts mit seitlicher Einengung. Die Struma reicht links 3 Qf retrosternal, keine Lungen- oder Skelettmetastasen. Laryngoskopisch regelrechte Stimmbandfunktion. Im Scintigramm fehlende Speicherung des linksseitigen Strumaknotens.

Bei der Hemithyreoidektomie am 26.6.1962 zeigte sich, daß der retrosternale Strumaanteil an einer Stelle zapfenförmig vorgewachsen war. Klinisch wurde ein Carcinom im Stadium I vermutet.

Die histologische Untersuchung (J.No. 3056/62, 3059/62, 3071/62) ergab ein vorwiegend trabekulär, stellenweise kleinfollikulär und tubulär wachsendes Adenom aus regelmäßigen Epithelzellen. Mitosen nicht vermehrt nachweisbar. Kein Anhalt für infiltratives Wachstum. Es wurde darauf hingewiesen, daß derartige parenchymatöse Geschwülste gelegentlich Metastasen setzen im Sinne eines metastasierenden Adenoms nach WEGELIN, ohne sich makroskopisch oder mikroskopisch von den üblichen Adenomen zu unterscheiden. Nach unserer Einteilung würde das etwa heißen, daß ein hochdifferenziertes follikuläres Carcinom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Im Nov. 1964 erneute stationäre Aufnahme wegen Atemnot und inspiratorischem Stridor, Einflußstauung am Hals,

Ausbildung eines Umgehungskreislaufes über die vordere Brustwand.

Röntgenologisch: Das ganze vordere Mediastinum ausgefüllt von einer retrosternalen Struma, Verlagerung und allseitige Einengung der Trachea. Nach Längsspaltung des Sternums konnte ein kindkopfgroßer Tumor entfernt werden, der beiderseits mit der Pleura verwachsen und nur schwer aus seiner Umgebung herauszulösen war.

Die histologische Untersuchung (J.No. 8555/64) erbrachte den gleichen Befund wie 1962, wieder rein morphologisch kein Anhalt für Malignität. Unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes verstärkte sich der Verdacht eines follikulären Carcinoms, das jetzt schon in die Umgebung infiltriert und damit in das Stadium III übergegangen war.

Im Juli 1965 bemerkte die Patientin einen kirschgroßen Knoten in der Kocherschnitt-Narbe, der entfernt wurde.

Histologisch wurde jetzt ein hochdifferenziertes follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Abb. 5) mit Gefäß-einbruch nachgewiesen (J.No. 6281/65).

Bei einer scintigraphischen Kontrolle im Juni 1966 wurden im Mediastinum mehrere speichernde Bezirke festgestellt, die als Rezidiv angesehen werden mußten und sofort mit J^{131} behandelt wurden. Die Patientin war im Juni 1967, 5 Jahre nach der ersten Behandlung in der hiesigen Klinik beschwerdefrei. Scintigraphisch und röntgenologisch kein Rezidiv nachweisbar.

Retrospektiv ist aufgrund des klinischen Verlaufes und des Vergleiches der histologischen Präparate anzunehmen, daß 1962 ein hochdifferenziertes, follikuläres Schilddrüsenkarzinom im Stadium I vorgelegen hat. Dieser Fall zeigt, wie schwer es im Einzelfall sein kann, die Grenze zwischen Adenom und Carcinom zu ziehen.

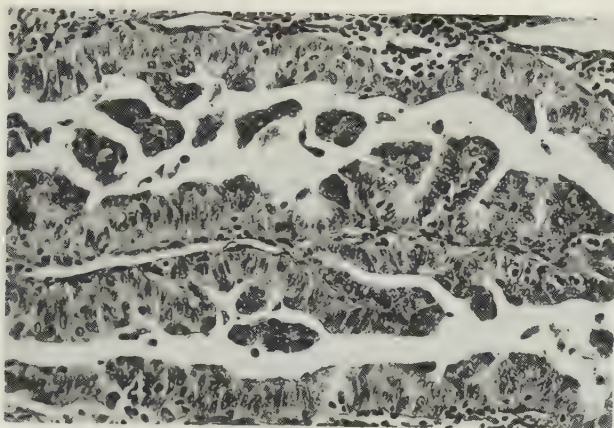


Abb. 4 : Papilläres Schilddrüsenkarzinom (J. 30 /62;
Hämatoxylin-Eosin (HE); Vergr. 200 x)

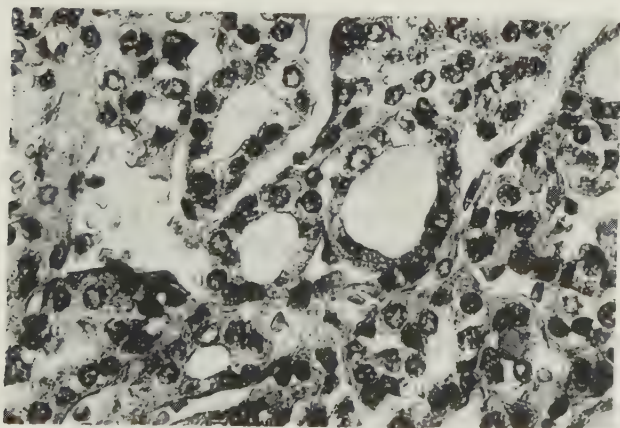


Abb. 5 : Follikuläres Schilddrüsenkarzinom mit Ein-
bruch in eine kleine Vene (J. 6281/65; HE;
Vergr. 480 x)

IV,2.33 Onkocytäres Carcinom, Stadium III (Fall 3)

A. Schä., geb. 6.5.26, (Krb1.Nr. 1841/64).

Die 38-jährige Patientin kam im Mai 1964 in unsere Klinik, da sie zunehmend unter Nervosität, rascher Ermüdbarkeit mit starken Schweißausbrüchen litt. Struma seit 1956, die in den letzten 3 Jahren an Größe zugenommen hatte. 1961 sei ein Strumaknoten der re. Halsseite entfernt worden.

Bei der Aufnahme fand sich ein gänseeigroßer, kaum verschieblicher, fester, glatter Strumaknoten an der linken Halsseite. Alte reizlose Narbe in der rechten Supraclaviculargrube. Feinschlägiger Fingertremor, kein Exophthalmus. Röntgenologisch : Tracheaverdrängung nach rechts mit mäßiggradiger Einengung; laryngoskopisch: Stimmbandlähmung links. Die Schilddrüsenfunktion lag nach dem Radiojodtest mit 20 % Speicheraktivität noch im Normbereich. Im Scintigramm speicherte vom linken Seitenlappen nur ein kleiner Bezirk am unteren Pol, gleichmäßige Speicherung und regelrechte Form des rechten Seitenlappens; keine speichernden Bezirke im übrigen Körper.

Praeoperative Diagnose: linksseitiges Schilddrüsen-carcinom, Stadium III.

Da klinisch der Verdacht einer Hyperthyreose bestand, wurde die Patientin vor der Operation 5 Tage lang mit Endojodin vorbehandelt und dazu sediert. Am 4.5.1964 wurde bei der linksseitigen Hemithyreoidektomie festgestellt, daß der linksseitige Strumaknoten bereits fest mit der Trachea verwachsen war. Histologisch fand sich neben normalem Schilddrüsengewebe eine teils trabekulär, teils follikulär gebaute Geschwulst, die fast ausschließlich von relativ großen Zellen mit feingranuliertem eosinophilem Cytoplasma aufgebaut, den sogenannten Onkocyten. Die Kerne wiesen vermehrten Chromatingehalt auf, wenig Mitosen. Kapselinfiltration, Einwachsen in Muskulatur (Abb.7) in Blutgefäße und Nervenscheiden zeigten die Malignität der Geschwulst an (J.No. 2926/64).

Die Patientin starb am 6. postoperativen Tag komatös in einer völlig unbeeinflussbaren thyreotoxischen Krise.

IV,2.34 Undifferenziertes Carcinom, Stadium IV (Fall 4)

H.Ja., geb. 10.2.00, Krb1. No. 4266/65.

Der 65-jährige adipöse Patient kam im Oktober 1965 hochgradig dyspnoisch, cyanotisch und in schlechtem Allgemeinzustand in die Klinik. Er war hier seit 1945 wegen einer großen Struma bekannt, hatte aber immer wieder und zuletzt 1963 die dringend empfohlene operative Behandlung abgelehnt. Die Struma hatte 1963 schon deutlich an Größe zugenommen und es bestand eine Belastungsdyspnoe. Der Patient war auf die Möglichkeit der Bösartigkeit seines Kropfes hingewiesen worden. Bei der jetzigen Aufnahme waren die Konturen des Halses verstrichen, links war eine mannskopfgroße, harte, unverschiebliche, knollige Struma tastbar, der rechte Seitenlappen war ebenfalls stark vergrößert, hart und unverschieblich. Röntgenologisch war die Trachea nach rechts verlagert und säbelscheidenförmig eingeengt. In beiden Lungenunterfeldern kirschgroße metastasenverdächtige Verschattungen. Wegen chronischen Hustenreizes und Verschluckens bei der Nahrungsaufnahme wurde der Oesophagus durch Breischluck dargestellt und dabei eine oesophagotracheale Fistel entdeckt. Diagnose: Schilddrüsenkarzinom Stadium IV.

Da der Patient moribund erschien, wurde er nur noch symptomatisch behandelt. Er verstarb 3 Tage nach der Aufnahme.

Bei der Obduktion fand sich eine doppelmannsfaustgroße multinoduläre Struma mit einem apfelgroßen Tumor rechts, der in Trachea und Oesophagus eingedrungen war, und dabei eine Fistel erzeugt hatte. Zahlreiche kleinknotige Lungenmetastasen. Histologisch: Struma colloidosa mit undifferenziertem Carcinom, das aus polymorphen, vielfach spindeligen Zellen aufgebaut ist. Vermehrt Mitosen (Sekt.No. 409/65).

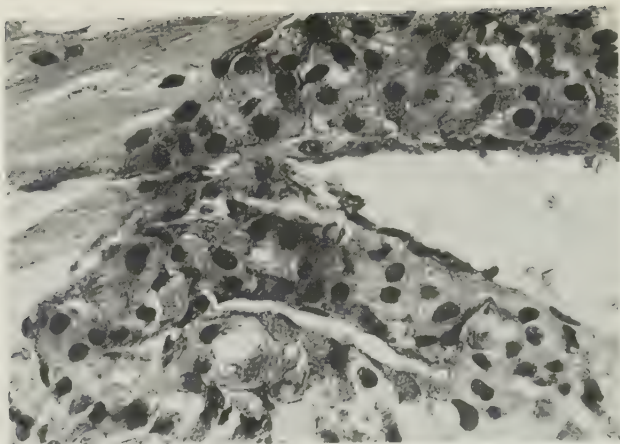


Abb. 6 : Onkocytäres Carcinom (Hürthle-Cell-Carcinom)
infiltrierend in Muskulatur einwachsend.
(J.No. 1926/64; HE; Vergr. 480 x)

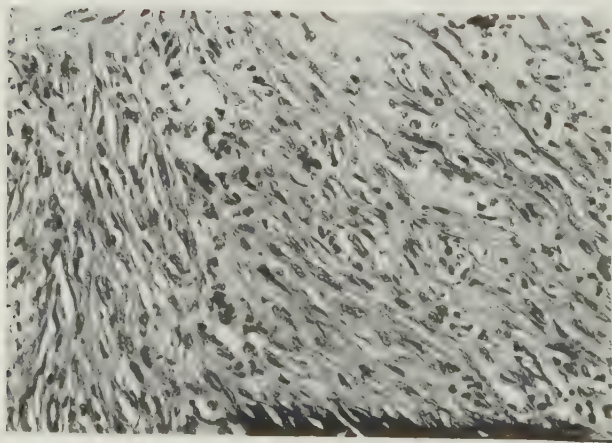


Abb. 7 : Undifferenziertes, spindelzelliges Schild-
drüsenkarzinom. (Sekt.No. 409/65; HE;
Vergr. 200 x)

IV,2.35 Sarkom, Stadium III (Fall 5)

M.Scha., geb. 30.3.1887, Krb1. No. 1096/64

Die 77-jährige Patientin kam im März 1964 wegen einer seit 4 Monaten bestehenden Dyspnoe und Zunahme des Halsumfanges in die Klinik. Sie gab an, schon seit Jugend einen Kropf zu haben. Bei der Aufnahme fand sich eine faustgroße, harte, unscharf begrenzte, kaum bewegliche Struma. Röntgenologisch: Tracheaverlagerung und -einengung von rechts und hinten her. Rechts ein faustgroßer in den Retrosternalraum reichender Strumaknoten. Die Kehlkopfspiegelung ließ eine rechtsseitige Stimmbandlähmung erkennen. ~~Am~~ Radiojodtest zeigte die Schilddrüse eine so geringe Speicherung, daß ein Scintigramm erst nach TSH-Stimulierung geschrieben werden konnte. Im Bereich der ganzen Schilddrüse war die Speicherung vermindert bis aufgehoben, nur an beiden oberen Polen bestanden noch normal speichernde Bezirke. Praeoperative Diagnose: Struma maligna im Stadium III.

Bei der Operation am 20.3.1964 war die Halsmuskulatur fest mit der Struma verwachsen. Es wurde daher eine Schnellschnittuntersuchung der Struma durchgeführt und ein maligner mesenchymaler Tumor festgestellt. Daraufhin totale Strumektomie unter Mitnahme der infiltrierten Halsmuskulatur, des vom Tumor ummauerten rechtsseitigen N. recurrens und mehrerer bohngroßer Lymphknoten, die bis in den Retrosternalraum reichten.

Histologisch hatte die Geschwulst weitgehend eine schwammartige Struktur aus erythrocytengefüllten Hohlräumen, die von Gitterfasern umgeben waren. Andere Bezirke waren aus stark polymorphen Zellen mit reichlich Cytoplasma und großen, z.T. chromatinreichen Kernen aufgebaut. Zahlreiche normale und pathologische Mitosen. In den Randabschnitten entstehendes Wachstum in Kapsel und Muskulatur.

Diagnose: Malignes Hämangioendotheliom der Schilddrüse (J.No. 1902/64, 1918/64).

Die Patientin lehnte die vorgeschlagene Nachbestrahlung ab. Vom Hausarzt erfahren wir, daß sie am 18.6.65 an ihrer malignen Struma gestorben ist.

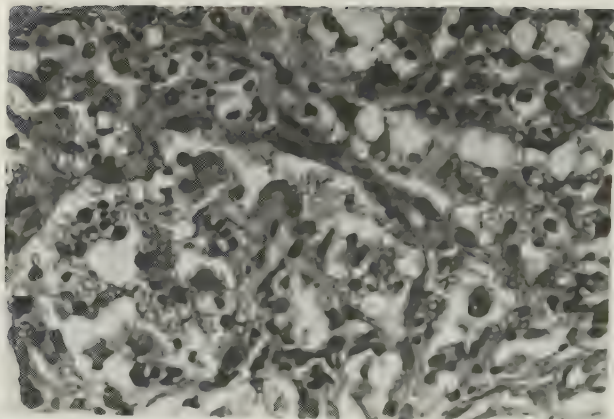


Abb. 8 :

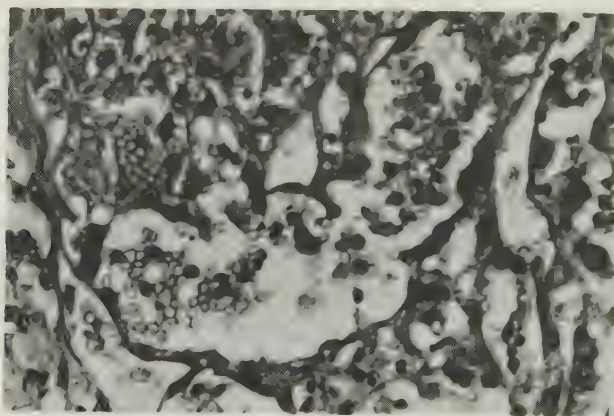


Abb. 9 :

Abb. 8 u. 9 : Hamangiopericytoma der Schilddrüse
(J.No. 1918/64; HE; Vergr. 480 x)

IV,3 Symptomatologie

Die Art und Weise, in welcher sich das Geschwulstwachstum den Patienten mit SM bemerkbar machte, ist auf Tab. 6 nach Geschlusstypen und Stadien getrennt aufgeführt. Dabei zeigt sich, daß die maligne Struma in 42 von 46 Fällen eine besonders feste bis harte Konsistenz hatte. Bei 7 Patienten war die Schilddrüse nicht vergrößert. 3 von diesen hatten eine maligne intrathorakale Struma, die aufgrund von Atemnot, Schluckbeschwerden und Einflußstauung diagnostiziert wurde; bei dreien waren seit einem Jahr bis einem Monat vergrößerte Halslymphknoten tastbar; bei einer Patientin wurde ein kleines Schilddrüsenkarzinom aus einer Rippenmetastase diagnostiziert.

Atemnot, ein unmittelbar die Leistungsfähigkeit beeinträchtigendes Spätsymptom des Kropfes, führte über die Hälfte der Patienten in chirurgische Behandlung. Bei 7 von diesen war der Tumor noch im Stadium I, sodaß Atemnot als solches nicht immer ein prognostisch ungünstiges Zeichen sein muß. Unscharfe Begrenzung und Unverschieblichkeit der Struma bestand bei allen Sarkomen und den meisten undifferenzierten Carcinomen. Es ist kennzeichnend für die Stadien III und IV und hängt mit dem infiltrativen Geschwulstwachstum zusammen. Bei 11 von 14 Patienten mit einer SM im Stadium I, ganz überwiegend papillären und follikulären Carcinomen, war die Schilddrüse gut begrenzt und verschieblich. In einigen dieser Fälle war die derbe Konsistenz der Struma oder einzelner Knoten darin der einzige Hinweis auf Malignität. Den 23 Patienten, bei

denen eine neu entstandene, fortschreitend wachsende Struma gefunden wurde, stehen 19 gegenüber, die ein erneutes Wachstum eines schon lange vorhandenen Kropfes bemerkt hatten und 4 mit Rezidivstruma. An beiden Gruppen sind die Carcinomtypen etwa gleich beteiligt; von 4 Sarkomen entwickelten sich 3 in bestehenden Kröpfen. Einseitige Hals- und Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Einflußstauung werden vorwiegend in den fortgeschrittenen Stadien der Geschwulstausbreitung gefunden, und scheinen eher indirekt vom Geschwulsttyp abhängig zu sein. Hyperthyreosezeichen bestanden bei 4 Patienten mit SM Stadium I, 2 weiteren SM Stadium III und einem im Stadium IV, vorwiegend bei differenzierten Carcinomen. Ein Myxödem hatte nur 1 Patient im Stadium IV.

Wenn man versucht das Alter der malignen Schilddrüsengeschwülste aus den anamnestischen Angaben der Patienten über den Beginn der Größenzunahme ihrer Schilddrüse, das erste Auftreten tastbarer Lymphknoten und anderer geschwulstverdächtiger Symptome zu ermitteln (Abb. 10), so sieht man, daß die Tumoranamnese Beziehungen zum Geschwulsttyp und Ausbreitungsstadium hat. Die errechneten Mittelwerte der geschwulstverdächtigen Anamnese betragen bei papillären Carcinomen 1 Jahr und 10 Monate, bei follikulären Carcinomen 3 Jahre und 10 Monate, bei undifferenzierten Carcinomen 6 Monate und bei Sarkomen 4 1/2 Monate. Carcinome, die im Stadium I und II operiert wurden, waren in der Mehrzahl langsamer gewachsen als diejenigen im Stadium III und IV.

Tab. 6 : Klinische Symptome bei 53 Patienten mit SM
im Vergleich zum Geschwulsttyp und -Stadium

Symptom	Geschwulst- typ*				Stadium n. POPPE				Gesamt- zahl n
	1	2	3	4	I	II	III	IV	
Derbe bis harte Struma	7	7	24	4	13	1	20	8	42
Atemnot durch Struma	4	6	18	4	7	2	18	5	32
Struma unscharf be- grenzt u. unverschiebl.	3	1	22	4	2	1	19	8	30
Struma neu entstanden	3	5	14	1	8		12	3	23
Größenzunahme einer alten Struma	5	1	10	3	5		9	5	19
Struma gut begrenzt und verschieblich	6	7	3		11	4	1		16
Einseitige Halsschmer- zen in den Kopf ausstrahlend	2		11	1	2		7	5	14
Gewichtsverlust durch Tumor	2	3	7		2	2	4	4	12
Halslymphknoten tastb.	4	2	5			6	4	1	11
Deutlicher Stridor	2	1	6	2			7	4	11
Heiserkeit	1		8	1	1		7	2	10
Schluckbeschwerden	2	2	5	1	1	1	7	1	10
Hyperthyreosezeichen	2	3	2		4		2	1	7
Einflußstauung	1	1	3	2			5	2	7
Keine Struma tastbar	3	2	2			4	2	1	7
Recidivstruma	1	2	1		1	2	1		4
Gesamtzahl der Patienten	12	10	27	4	14	6	24	9	

* Geschwulsttypen: 1 = Papilläres Carcinom
2 = Follikuläres Carcinom
3 = Undifferenziertes Carcinom
4 = Sarkom

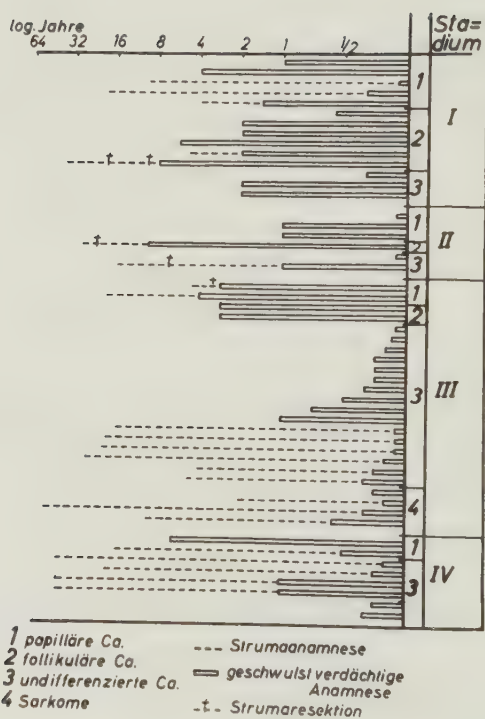


Abb. 10 : Struma-Anamnese und geschwulstverdächtige Anamnese bei 52 Patienten mit Struma maligna.

Stellt man die lokalen Palpationsbefunde maligner Strumen bei der Kliniksaufnahme für die 4 Geschwulststarten getrennt dar (Abb. 11), so fällt auf, daß papilläre Carcinome am häufigsten als Solitärknoten auftraten, während follikuläre und undifferenzierte Carcinome sich vorzüglich in ein- oder beidseitigen multinodulären Knotenkröpfen fanden. Bemerkenswert ist, daß sich zwei undifferenzierte Carcinome und ein Sarkom in einer glatten, diffusen Struma verbargen. Allerdings waren in jedem der 3 Fälle Anzeichen für Malignität vorhanden, zweimal Unverschieblichkeit der Struma und einmal vergrößerte, metastasenverdächtige Halslymphknoten.

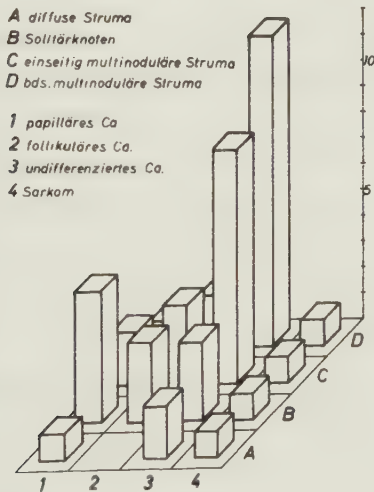


Abb. 11 : Erster Palpationsbefund bei 46 malignen Strumen im Vergleich zum Geschwulsttyp.

IV,4 Diagnostik

IV,4.1 Röntgenuntersuchung der Trachea und der Lunge

Eine Tracheazielaufnahme in zwei Ebenen wurde bei 49 von 53 Patienten angefertigt und die Ergebnisse nach Tumorart und klinischem Stadium unterteilt zusammengestellt (Tab. 7). Tracheaeinengung und -Verdrängung kamen je 30 mal vor. Beides war nicht immer miteinander kombiniert, sondern in einzelnen Fällen war die Trachea durch allseitige Tumorummauerung eingeengt; in anderen nur leicht seitlich verdrängt ohne Einengung. Dreiviertel der undifferenzierten und die Hälfte der follikulären Carcinome engten die Trachea ein und - oder verdrängten sie; von den papillären Carcinomen verdrängten 7 von 10 die Trachea, jedes zweite engte sie ein. In den Stadien III und IV waren Tracheaeinengung und -Verdrängung häufiger als im Stadium I oder II. Da maligne Strumen aller Art und in jedem Stadium sehr häufig die Trachea verdrängt und eingeengt hatten, ist darin wohl ein Hinweis auf Malignität aber kein näheres Unterscheidungsmerkmal zu sehen.

Die Aufstellung der röntgenologischen Lungenbefunde (Tab. 8) zeigt, daß 25 Strumen in den Retrosternalraum reichten und 3 weitere ausschließlich intrathorakal lagen. Die retrosternalen Strumen enthielten vorwiegend undifferenzierte Carcinome, wobei die Stadien III und IV (16 von insgesamt 17 Fällen) weit überwogen; von 9 differenzierten Carcinomen, die sich retrosternal entwickelt hatten, gehörten dagegen 3 noch dem Stadium I an.

Von 28 Patienten mit zumeist großen retrosternalen Strumen hatten 11 schon viele Jahre einen Kropf gehabt, dessen Größe dann plötzlich rasch zunahm. Im Operationspräparat fanden sich bei diesen 11 Fällen zwei papilläre, zwei follikuläre und sechs undifferenzierte Carcinome sowie ein Sarkom; davon waren 2/3 intraoperativ in die Stadien III oder IV einzustufen.

Durch die Lungenübersichtsaufnahme wurde bei 5 Patienten Metastasen in der Lunge entdeckt, die alle von undifferenzierten Carcinomen stammten. Die Metastasen befanden sich bei 3 Patienten in beiden unteren Lungenfeldern, einmal im rechten Unter- und linken Mittelfeld und einmal im rechten Oberfeld. Bei 2 Patientinnen wurde eine eindeutige Zwerchfell-Lähmung festgestellt, die beide male durch eine retrosternale Struma (Stadium III) verursacht war. Bei einer Patientin wurde durch eine Schirmbilduntersuchung der Lunge zufällig ein kleiner Destruktionsherd in der 7. Rippe rechts gefunden, der sich histologisch als Metastase eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms erwies. In einem anderen Fall war eine weitgehende Osteolyse des Sternums durch Metastasen eines papillären Carcinoms hervorgerufen worden. Durch Röntgenstatus des Skelettes wurden Beckenmetastasen eines undifferenzierten Carcinoms und die Schädel-, Becken- und Wirbelkörpermetastasen eines papillären Carcinoms mit follikulärem Anteil entdeckt.

Durch Röntgenuntersuchung mit Breischluck wurde bei

8 Patienten eine Oesophaguseinengung und -Verdrängung gefunden, von denen nur einer über Schluckbeschwerden geklagt hatte. Ein weiterer Patient mit Atemnot und Schluckbeschwerden hatte eine Oesophagotrachealfistel (Fall 4). 8 weitere Patienten, die über Schluckbeschwerden geklagt hatten, hatten keine röntgenologisch erfassbaren Veränderungen an der Speiseröhre.

IV,4.2 Schilddrüsenfunktionstest mit J^{131}

Bei 33 unserer 53 Patienten wurde die Speicheraktivität der Schilddrüse bestimmt (Tab. 8). Die J^{131} -Speicherung lag meistens im Bereich der Norm. Maligne Strumen mit erhöhter Speicherung enthielten überwiegend differenzierte Adenocarcinome. Schilddrüsen, in denen ein undifferenziertes Carcinom entstanden war, speicherten J^{131} in der Regel normal. Bei den Abweichungen überwog die verminderte Speicherung.

Alle vermindert speichernden malignen Strumen enthielten einen Tumor im Stadium III. Von den übermäßig speichernden malignen Strumen enthielten 4 einen Tumor im Stadium I (3 follikuläre Carcinome, 1 undifferenziertes Carcinom). Zwei über der Norm speichernde maligne Strumen enthielten ein Carcinom im Stadium IV (ein papilläres, ein undifferenziertes Carcinom).

Der intrathyreoidale Jodumsatz gemessen am PBJ^{131} - und / oder am J^{131} - 48 Std.-Serumwert (Tab. 8), lag bei allen follikulären Carcinomen über dem Normbereich, bei den Sarkomen war er normal. Die Hälfte der Patienten mit papillären Carcinomen und 1/3 der Patienten mit undifferen-

Tab. 7 : Röntgenbefunde bei 48 Patienten mit SM im Vergleich zum Geschulsttyp und Ausbreitungsstadium

	Tumorart				Stadium				Gesamt- zahl
	1	2	3	4	I	II	III	IV	
Tracheaeinengung	5	5	17	3	6 (-1)	3 (-1)	14 (+1)	7 (+1)	30
Tracheaver- drängung	7	4	18	1	8 (-1)	3 (-1)	13 (+1)	6 (+1)	30
Oesophagusein- engung	1	1	3	1			3	3	6
Oesophagusver- drängung		1	1				2		2
Oesophago-Tracheal- Fistel			1					1	1
retrosternale Struma	4	5	17	2	4 (-1)	3 (-1)	15 (+1)	6 (+1)	28
Metastasen: Lunge			5					5	5
Knochen	2	1	1					4	4
Zwerchfellähmung			2				2		2
Zahl der Patienten	10	8	26	4	13 (11)	5 (4)	22 (24)	9 (10)	48

Geschulsttyp 1 = Papilläres Carcinom

2 = Follikuläres Carcinom

3 = Undifferenziertes Carcinom

4 = Sarkom

Zahlen in () = Intraoperative Korrektur der Stadienzuordnung

ziertem Carcinom zeigten ebenfalls einen beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatz. Innerhalb der vier klinischen Stadien war die Häufigkeit des beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatzes ziemlich gleichmäßig verteilt, sodaß sich bei dem kleinen Krankengut keine Unterschiede herausarbeiten ließen.

IV,4.3 Szintigramm

Von 31 szintigraphierten malignen Strumen (Tab. 9) zeigten nur 2 papilläre Carcinome und 1 follikuläres normale Speicherung. Diese Carcinome waren Solitärknoten. 2 waren als warme Knoten klassifiziert (papilläre Carcinome), einer als heißer Knoten (follikuläres Mikrocarcinom sogenannter Graham-Tumor).

Bei 2 Patienten, die keine erkennbare Struma hatten, aber vergrößerte Lymphknoten, fanden sich szintigraphisch "kalte Knoten" in der Schilddrüse. Beide hatten ein papilläres Carcinom. Eine Patientin hatte eine ausschließlich retrosternale Struma, die nicht speicherte. Ihre normal große Schilddrüse enthielt weitere "kalte Knoten" (histologisch: follikuläres Carcinom).

Von den 18 szintigraphierten multinodulären Kröpfen enthielten 17 "kalte Knoten", 12 davon waren undifferenzierte Carcinome. Ein einseitiger Knotenkropf zeigte ein diffus aufgelockertes Speichermuster und enthielt ein follikuläres Carcinom. Von den Schilddrüsen mit "kalten Knoten" bzw. aufgelockerter Speicherung enthielten 8 einen Tumor in den Stadien I oder II,

Tab. 9: Szintigramm und Art des Kropfes (31 Patienten) im Vergleich zum Geschulsttyp und Ausbreitungsstadium

Szintigramm	Struma	Geschulsttyp				Stadium				Gesamt zahl
		1	2	3	4	I	II	III	IV	
	keine	2	1				2	1		3
kalte	diffuse			1			1			1
Knoten	Solitärknoten	1	2	2	1	2		2	2	6
	multinoduläre	2	1	12	2		2	11	4	17
diffuse Auf- lockerung	multinoduläre		1			1				1
warme Knoten	Solitärknoten	2				2				2
heiße Knoten	Solitärknoten		1			1				1
Gesamtzahl		7	6	15	3	6	5	14	6	31

Geschulsttyp: 1 = Papilläres Carcinom

2 = Follikuläres Carcinom

3 = Undifferenziertes Carcinom

4 = Sarkom

19 einen Tumor in den Stadien III oder IV. Die beiden normal speichernden Solitärknoten mit Carcinom und der heiße Knoten gehörten zum Stadium I.

IV,4.4 Laryngoskopie

Von 30 Patienten, bei denen der Kehlkopf zur Prüfung der Stimmbandfunktion gespiegelt wurde, hatten 21 einen regelrechten Stimmbandbefund. Bei 7 Patienten wurde präoperativ eine einseitige Stimmbandlähmung festgestellt; von diesen hatten 3 undifferenzierte Carcinome in den Stadien I und IV, 2 ein Sarkom und je einer ein papilläres und ein onkocytäres Carcinom im Stadium III.

Unter insgesamt 9 Tumoren, die eine Recurrensparese hervorgerufen hatten, waren nur 2 differenzierte Carcinome. Von den Patienten mit einseitiger Recurrensparese litt einer unter Atemnot und Heiserkeit; bei 2 Patienten bestand mäßige Atemnot, die auch durch eine gleichzeitig bestehende Tracheaeinengung bedingt sein konnte; 3 Patienten klagten über Heiserkeit, die längstens seit einem Monat bestand.

Bei 2 Patienten mit doppelseitiger Recurrensparese war die Trachea durch Tumormassen stark eingeengt; beide litten unter hochgradiger Atemnot mit inspiratorischem Stridor und hatten seit Monaten eine heisere Stimme. Von 7 Patienten, die wegen Heiserkeit laryngoskopiert wurden, hatten 6 eine Recurrensparese; bei der 7. wurde eine Schrägstellung des Kehlkopfes festgestellt, die durch ein Papilläres Carcinom intraoperativ Stadium III verursacht war.

IV,5 Therapie und postoperativer Verlauf

Die am vorliegenden Krankengut praktizierten operativen Behandlungsverfahren wurden unterteilt nach Tumorart und Stadium zusammengestellt (Tab. 10). Einige Punkte der Nachbehandlung und des postoperativen Verlaufes sind nach Geschulsttypen getrennt in Tab. 11 aufgeführt, die bisherigen Überlebenszeiten der Tumorpatienten in Abb. 12 dargestellt.

Aus Tab. 10 ist ersichtlich, daß aus verschiedenen Gründen von 20 Patienten mit SM der Stadien I und II (praeoperativ) nur 13 radikal operiert wurden. Bei 5 Patienten mußte die Stadienzuordnung intraoperativ korrigiert werden. Ein papilläres Carcinom und zwei follikuläre Carcinome (praeoperativ Stadium I) waren in die Trachea eingewachsen und somit Stadium III; je ein follikuläres und ein anaplastisches Carcinom praeoperativ Stadium II hatten einseitig die Gefäßscheide der Art. carotis infiltriert und mediastinale Lymphknotenmetastasen gesetzt, womit sie zum Stadium IV gehörten. 2 Patienten mit vorwiegend einseitiger Struma, die praeoperativ nicht als maligne erkannt war, wurden nur subtotal reseziert. Da die Geschwülste klein waren, wurde die Schilddrüse nicht in zweiter Sitzung total exstirpiert, sondern nur wie in allen Fällen eine Substitutionsbehandlung mit Thyreoidea sicca durchgeführt. Beide Patienten sind jetzt $2 \frac{3}{4}$ und $5 \frac{1}{4}$ Jahre später rezidivfrei.

Von insgesamt 38 Patienten, die nach dem intraoperativen

Tab. 10 : Behandlungsart im Vergleich zum histologischen Typ und Ausbreitungsstadium (nach intraop.Befund).

Behandlungsart	Geschwulsttyp				Stadium				Gesamt- zahl
	1	2	3	4	I	II	III	IV	
Radikale Struma-Operation	6	5	2		9	4*			13
Operation u. J ¹³¹	2	2	1		2		2	1	5
Operation u. Rö.	4	1	12				11	6	17
Palliativ-Op.		3	2	1			5	1	6
PE und Rö.-Be- strahlung			7	1			6	2	8
symptomatische Behandlung			2	2			3	1	4
Gesamtzahl der Patienten	12	10	27	4	11	4	27	11	53

Geschwulsttypen: 1 = Papilläres Carcinom
 2 = Follikuläres Carcinom
 3 = Undifferenziertes Carcinom
 4 = Sarkom

* alle 4 mit dem Gammatron nachbestrahlt.

Befund zum Stadium III oder IV gehörten, wurden in 26 Fällen noch eine weitgehende Resektion des Primärtumors, der Lymphknotenmetastasen und der vom Tumor infiltrierten Nachbarorgane ausgeführt. 20 Patienten wurden anschließend mit J^{131} oder Röntgenstrahlen nachbehandelt.

In 12 Fällen, die sich von vornherein oder während des geplanten Eingriffes als inoperabel erwiesen, wurde nur eine Probeexcision entnommen, zum Teil als Nadelbiopsie, und dabei 11 undifferenzierte Carcinome und 1 Sarkom gefunden. Bei 6 dieser Patienten mußte eine Tracheotomie angelegt werden, um sie vor dem Ersticken zu bewahren.

Zu den 13 Kranken mit Struma maligna, die radikal operabel waren (Tab. 11a) gehörten die Hälfte aller Patienten mit papillärem Carcinom, jedoch nur 2 von 27 mit undifferenziertem Carcinom. Alle Patienten dieser Gruppe, bei denen die Erstoperation jetzt 8 Jahre bis 9 Monate zurückliegt, leben noch. Eine Patientin mit papillärem Carcinom im Stadium I entwickelte 4 Monate nach der Operation regionäre Lymphknotenmetastasen, die durch einseitige radikale Halslymphknotenausräumung entfernt wurden. Die Frau ist jetzt, 4 Monate später, noch rezidivfrei. Eine weitere Patientin, die einen Monat postoperativ regionäre Lymphknotenmetastasen bekam, welche kein Radiojod speicherten, zeigte nach Röntgentiefenbestrahlung eine gute Rückbildung dieser Metastasen; sie ist jetzt schon 8 Jahre rezidivfrei. 5 Patienten, die nicht radikal operiert werden konnten, wurden mit

J¹³¹ nachbehandelt (Tab. 11B). Darunter war ein 54-jähriger Mann mit follikulärem Carcinom Stadium I, das sich intraoperativ als Stadium III herausstellte, und der erst 1 Jahr nach der Operation wegen eines Rezidivs J¹³¹ erhalten hatte. Regionäre Lymphknotenmetastasen, die gleichzeitig bestanden hatten, waren vorher radikal entfernt worden. Inzwischen haben sich Lungenmetastasen entwickelt, die nach einer weiteren J¹³¹-Gabe bislang keine Rückbildungstendenz zeigen. Tumorrezidive von 3 Patienten mit differenzierten Carcinomen sprachen alle auf die J¹³¹-Behandlung gut an; die Patienten sind bislang 3 bis 1 Jahr nach Behandlungsbeginn rezidivfrei. Ein 41-jähriger Patient mit papillärem Carcinom, dessen Knochenmetastasen nach der Radikalentfernung des Primärtumors Radiojod speicherten, wurde in Abständen von je 3 Monaten insgesamt 3 mal mit je 120 bis 150 mC J¹³¹ behandelt. Die Knochendestruktionen bildeten sich zunächst gut zurück; 1/2 Jahr später entwickelten ^{sich} jedoch ein lokales Rezidiv und neue Metastasen in einer Rippe und in der Lunge, die kein J¹³¹ mehr speicherten; der Patient starb nach weiteren 3 Monaten.

17 Patienten wurden palliativ operiert und mit Röntgenstrahlen nachbehandelt (Tab. 11 C); dazu gehörten fast die Hälfte der undifferenzierten Carcinome, ein Drittel der papillären und ein follikuläres Carcinom. Von den Patienten mit papillärem Carcinom sind 2 seit 8 bzw. 4 Jahren rezidivfrei geblieben. Eine Patientin verstarb 9 Monate postoperativ am Rezidiv; ein weiterer 14 Monate

postoperativ aus mir nicht bekannter Ursache. Von den 12 derart behandelten Patienten mit undifferenziertem Carcinom leben noch 3, davon einer seit 10 Monaten rezidivfrei.

6 Patienten wurden palliativ operiert und nicht nachbestrahlt (Tab. 11 D). In dieser Gruppe sind 2 Patienten, die wenige Tage nach der Operation starben: eine 38-jährige Frau mit onkocytärem Carcinom in einer thyreotoxischen Krise (Fall 3) und ein 61-jähriger Patient mit undifferenziertem Carcinom, der aus einer Ruptur der Arteria subclavia infolge Tumorerinfiltration verblutete.

4 Patienten lehnten nach der Operation die Strahlenbehandlung ab; darunter war eine 44-jährige Frau, bei der 1953 ein in die Rippen metastasiertes follikuläres Carcinom palliativ operiert worden war, und die erst 13 Jahre später (1966) an generalisierter Metastasierung starb. Die übrigen 3 Patienten kamen nach 4 Monaten bis 2 Jahren durch Tumorrezidiv ad exitum.

Zu den inoperablen Patienten gehörten 6 mit undifferenziertem Carcinom und 2 mit Sarkomen (Tab. 11 E). Bei einer Patientin mit undifferenziertem Carcinom bildete sich der Tumor nach der Bestrahlung gut zurück, rezidierte jedoch 1 Jahr später und war durch eine zweite Bestrahlungsserie kaum mehr beeinflussbar; die Frau starb 2 Jahre nach Behandlungsbeginn. Bei allen anderen Patienten gelang es nur für kurze Zeit, das Tumorstadium zum Stillstand zu bringen. Sie starben zwischen 3 und 15

Monaten nach Behandlungsbeginn.

4 Patienten kamen moribund in die Klinik und konnten nur noch symptomatisch behandelt werden (Tab. 11 F). Bei 3 von ihnen, die am Ersticken waren, wurde eine Tracheotomie angelegt und dabei eine PE aus der Schilddrüse entnommen. Alle diese Patienten verstarben wenige Tage nach der Aufnahme.

Betrachtet man die Überlebenszeiten der Patienten mit SM (Abb. 12) so fällt auf, daß längere Überlebenszeiten bei Patienten mit differenzierten Carcinomen wesentlich häufiger sind, als bei Patienten mit undifferenzierten Carcinomen oder Sarkomen. Von den 22 Patienten mit differenzierten Carcinomen haben im Juni 1967 5 (23 %) eine Überlebenszeit von 5 Jahren erreicht oder überschritten gegenüber 2 (7,4 %) von 27 Patienten mit undifferenzierten Carcinomen. Länger als 1 Jahr haben bislang 16 (73 %) von 22 Patienten mit differenzierten Carcinomen überlebt im Gegensatz zu 12 (44 %) von 27 Patienten mit undifferenzierten Carcinomen.

Vergleicht man die Überlebenszeiten der Patienten mit differenzierten und undifferenzierten Carcinomen, die prae- und postoperativ zum Stadium I gehörten, so findet man keine Unterschiede. Die Prognose radikal operierter, undifferenzierter Carcinome ist also in unserem kleinen Krankengut bislang ebenso gut, wie die der differenzierten Carcinoma.

Tab. 11 : Behandlungsart und postoperativer Verlauf bei verschiedenen histologischen Typen der SM.

	A Radikaloperation					B Op. + J ¹³¹				
Tumorart	1	2	3	4		1	2	3	4	
Gesamtzahl der Pat.	12	10	27	4	53	12	10	27	4	53
behandelte Patienten	6	5	2		13	2	2	1		5
Rezidiv		1			1	1	2			3
regionäre Lk.-Meta.	1	1			2		1			1
Fernmeta- stasen		1			1	1	1			2
Exitus						1				1

	C Op.+ Rö.-Strahlen					D Palliativ-Op.				
Tumorart	1	2	3	4		1	2	3	4	
Gesamtzahl der Pat.	12	10	27	4	53	12	10	27	4	53
behandelte Patienten	4	1	12		17		3	2	1	6
Rezidiv	1	1	3		5		2	1		3
regionäre Lk.-Meta.			2		2		1			1
Fernmeta- stasen			6		6		1	1		2
Exitus	2	1	9		12		3	2	1	6

	E PE + Rö.-Strahlen					F Symptom.Behandlung				
Tumorart	1	2	3	4		1	2	3	4	
Gesamtzahl der Pat.	12	10	27	4	53	12	10	27	4	53
behandelte Patienten			7	1	8			2	2	4
Rezidiv			1		1					
regionäre Lk.-Meta			1		1					
Fernmeta- stasen			1		1					
Exitus			7	1	8			2	2	4

Geschwulsttypen: 1 = Papilläres Carcinom
 2 = Follikuläres Carcinom
 3 = Undifferenziertes Carcinom
 4 = Sarkom

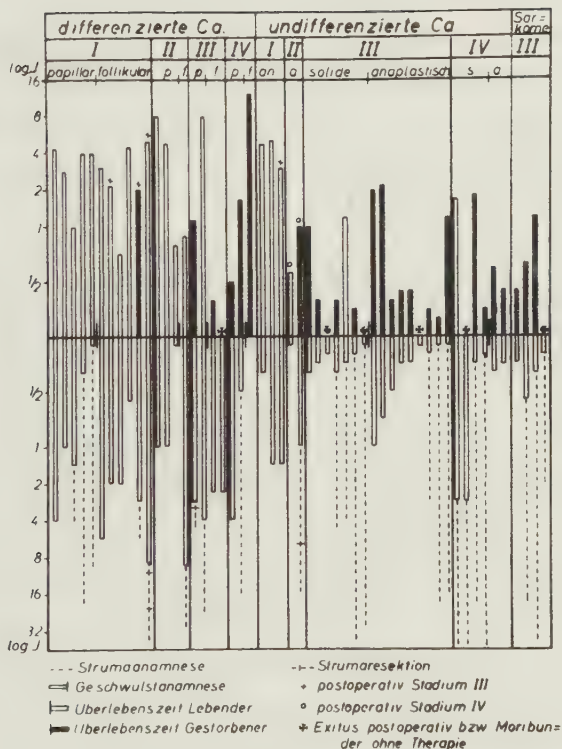


Abb. 12 : Schematische Darstellung der Krankheitsverläufe von 53 Patienten mit Struma maligna geordnet nach Ausbreitungsstadien I - IV und Geschwulsttypen.

Ein Vergleich dieser beiden Patientengruppen im Stadium II ist nicht möglich, da die beiden Patienten mit undifferenzierten Carcinomen, die praeoperativ Stadium II waren sich intraoperativ als Stadium IV erwiesen.

3 von 8 Patienten mit differenzierten Carcinomen im Stadium III haben jetzt 3 Jahre überlebt, gegenüber nur 1 von 17 Patienten mit undifferenzierten Carcinomen dieses Stadiums. Erstaunlich ist es, daß eine Patientin mit follikulärem Carcinom im Stadium IV nach palliativer Strumaresektion ohne Nachbestrahlung noch 13 Jahre überlebte (Fall 2).

Eine Beziehung zwischen Länge der Strumaanamnese, der geschwulstverdächtigen Anamnese und der Überlebenszeit der Patienten nach der Diagnosestellung läßt sich nicht herstellen (Abb.12). Man kann nur sagen, daß eine sich langsam vergrößernde Struma meistens ein differenziertes Carcinom enthielt; rasch wachsende, in kurzer Zeit Beschwerden verursachende Geschwülste mit oder ohne vorherige Struma waren vorwiegend undifferenzierte Carcinome in den fortgeschrittenen Stadien III oder IV oder Sarkome.

Zwischen papillären und follikulären Carcinomen war in unserem kleinen Krankengut prognostisch kein wesentlicher Unterschied zu verzeichnen. Solide und anaplastische Carcinome verhielten sich ebenfalls etwa gleichartig.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg beobachtete Häufigkeit maligner Strumen unter den operierten Kröpfen von 5,8 % liegt nahe bei dem errechneten Durchschnitt aus dem neueren Schrifttum von 5 %. Ein großer Teil der Strumapatienten entstammt dem Landkreis Biedenkopf, einem Kropfendemiegebiet. Neben geographischen Einflüssen hängt die Häufigkeit maligner Strumen im Krankengut auch von methodischen Faktoren ab:

- 1.) Von der Einstellung der Patienten und ihrer Hausärzte zur konservativen und operativen Behandlung der Struma. Je eher der Patient zur Operation bereit ist, und je mehr die Indikation zur Operation vom Chirurgen unter Berücksichtigung der Krebsprophylaxe gestellt wird, um so mehr Frühfälle maligner Strumen werden erfaßt. Es ist durchaus möglich, daß dabei der prozentuale Anteil SM etwas abnimmt.
- 2.) Von der Gründlichkeit der morphologischen Untersuchung. Kleine Schilddrüsenkarzinome können leicht übersehen werden, sofern nicht das ganze Operationspräparat lamelliert wird und alle makroskopisch verdächtigen Stellen untersucht werden.
- 3.) Die Grenze zwischen Schilddrüsenadenomen und hochdifferenzierten Carcinomen ist in einzelnen Fällen schwer zu ziehen (vergl. Fall 2), sodaß eine unterschiedliche Beurteilung durch verschiedene Untersucher denkbar ist. Außerdem sind immer noch verschiedene Bezeichnungen synonym im Gebrauch wie : metastasierendes mikrofollikuläres Adenom = follikuläres Carcinom und andere mehr.

Solche methodischen Faktoren erschweren den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen und die Beurteilung geographischer Unterschiede im Vorkommen von malignen Schilddrüsengeschwülsten.

- V,2 Die Alters- und Geschlechtsverteilung unserer Kranken bestätigt die im Schrifttum niedergelegte Erfahrung, daß maligne Strumen in jedem Lebensalter vorkommen, der Häufigkeitsgipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt liegt und Frauen öfter betroffen sind als Männer. Dem Überwiegen maligner Strumen beim weiblichen Geschlecht (2,5 : 1) steht im vorliegenden Krankengut eine noch größere Häufung euthyreoter Strumen bei Frauen (3,2 : 1) gegenüber. Nach Geschlechtern getrennt betrug der Anteil maligner Strumen bei den Frauen 5,6 % gegenüber 6,8 % bei den Männern. Das Durchschnittsalter, in dem die Patienten mit verschiedenen Kropfformen zur Operation kamen, liegt bei den differenzierten Carcinomen (50 J.) um 9 Jahre höher als bei euthyreoten Strumen (41 J.); Patienten mit undifferenzierten Carcinomen waren durchschnittlich nochmal 7 Jahre älter (57 J.) als die mit differenzierten Carcinomen. Diese Altersbeziehung und die Beobachtung, daß in den Frühstadien I und II der SM überwiegend differenzierte Carcinome, in den Spätstadien III und IV fast nur undifferenzierte Carcinome gefunden wurden, sprechen für eine schrittweise Entdifferenzierung und Malignisierung der Schilddrüsenkarzinome.

V,3 Das vielfältige morphologische Bild der Schilddrüsenkarzinome ist der Grund dafür, daß im Schrifttum verschiedene Klassifizierungen im Gebrauch sind. Der Unterschied neuerer Einteilungen (19,75,83,85) gegenüber den älteren (80,1,21) besteht darin, daß Bezeichnungen wie "metastasierendes Adenom WEGELIN", "wuchernde Struma LANGHANS" nicht mehr verwandt werden, sondern die Einteilung streng histogenetisch erfolgt und auf wenige Grundtypen beschränkt wird. Die beiden genannten Geschwulstarten werden dabei als hochdifferenzierte follikuläre oder papilläre Carcinome aufgefaßt. Erschwert wird diese histogenetische Einteilung durch die zahlreichen Mischformen bei den Schilddrüsenkarzinomen. RUSSELL u. Mitarb. (1963) haben das in ihrer Klassifizierung berücksichtigt (Tab. 2) und werden dem morphologischen Bild der SM damit vielleicht am besten gerecht. Diese Einteilung wurde daher zur genauen morphologischen Charakterisierung der Geschwülste angewandt. Gemischte Tumoren, die zwei organoide, hinsichtlich ihres Malignitätsgrades gleichwertige Anteile enthielten, wurden nach dem alten Grundsatz "a potiori fit denominatio" eingeteilt (33). Enthielten die Geschwülste Bestandteile, die hinsichtlich ihres Malignitätsgrades unterschiedlich zu bewerten sind, so richtete sich die Namensgebung nach dem morphologisch am wenigsten differenzierten, klinisch gefährlichsten Anteil (33).

Den Kliniker interessiert die Morphologie der SM vor allem im Hinblick auf die praktischen Konsequenzen, die sich daraus für die Behandlung und Prognose ergeben. Er möchte

wissen, wohin die Metastasierung einer Geschwulst wahrscheinlich erfolgen wird, ob sie strahlenempfindlich ist oder in ihrem Wachstum durch Hormone oder Cytostatika gehemmt werden kann. Aus der klinischen Erfahrung an großen Kollektiven von Schilddrüsenkarzinomen hat sich gezeigt (83,85), daß man unter diesem Gesichtspunkt drei Geschwulsttypen unterscheiden kann: Das papilläre, das follikuläre und das undifferenzierte Schilddrüsenkarcinom. Es wäre wünschenswert, wenn sich diese Einteilung allgemein durchsetzen würde. Man sollte darin Oberbegriffe zur internationalen Verständigung sehen, denen sich jede weitgehende morphologische Differenzierung unterordnen ließe (Tab.2).

Die soliden Carcinome, die nach WOOLNER u. Mitarb. (1961), RUSSELL u. Mitarb. (1963) und SILLIPHANT (1964) eine bessere Prognose haben, als die anderen undifferenzierten Schilddrüsenkarcinome, unterschieden sich im hiesigen Krankengut prognostisch nicht von ihnen (Abb. 13), sodaß ich mit WINSHIP (1957), ANDERSON u. WINSHIP (1967) keinen Grund für diese weitere Unterteilung der undifferenzierten Carcinome sehe.

Abweichend von anglo-amerikanischen Autoren wie SLOAN (1954), WINSHIP (1957) und WOOLNER u. Mitarb. (1961), die in ihrem Krankengut 50 - 60 % papilläre Carcinome, 20 - 30 % follikuläre und ca. 20 % undifferenzierte Carcinome fanden, waren hier nur 22 % der Carcinome papillär und 19 % follikulär gebaut, während 51% zu den undifferenzierten gehörten. Alle diese undifferenzierten Carcinome wiesen vereinzelt papilläre oder follikuläre

Anteile auf; in einigen papillären und follikulären Carcinomen wurden kleine solide Bezirke gefunden.

Die Tatsache, daß in Marburg im Vergleich zu amerikanischen Statistiken (69,83,85) gehäuft entdifferenzierte Carcinome vorkamen und mehr Patienten im Stadium III und IV operiert wurden, liegt vielleicht daran, daß Frühsymptome der malignen Umwandlung und ein Kropf als solcher von unseren zumeist zur ländlichen Bevölkerung gehörenden Patienten nicht als krankhaft angesehen oder beachtet wurden. Viele ältere Patienten kamen erst zur chirurgischen Behandlung als der Kropf Atemnot, Heiserkeit, einseitige Hals-Kopfschmerzen oder Schluckbeschwerden verursacht hatte; diese Symptome treten überwiegend im Stadium III und IV auf (Tab. 6) und werden meistens von undifferenzierten Carcinomen verursacht. Seitdem jeder Struma-Patient scintigraphiert und alle kalten Knoten operativ entfernt werden, nimmt die Zahl differenzierter Carcinome auch in Marburg zu.

- V,4 Aus den Zusammenstellungen der Symptome und Untersuchungsbefunde der Patienten mit SM lassen sich einige charakteristische Merkmale bösartiger Schilddrüsengeschwülste sowie verschiedener Geschwulsttypen und Ausbreitungsstadien ablesen. Ganz allgemein machten sich maligne Schilddrüsentumoren als wachsende Struma von derber bis harter Konsistenz bemerkbar. 30 Strumen waren schlecht abgrenzbar und unverschieblich. Multinoduläre Knotenkröpfe waren weit häufiger als solitäre Strumaknoten, beide waren scintigraphisch in 27 von 31 Fällen kalt.

Die Struma maligna reichte bei 28 von 53 Patienten retrosternal, hatte bei 30 die Trachea verdrängt und eingeengt und ebenso oft Atembeschwerden verursacht. Heiserkeit war in 6 von 7 Fällen durch eine einseitige Recurrensparese hervorgerufen.

Auffallend ist die Diskrepanz zwischen Schluckbeschwerden und dem röntgenologischen Nachweis einer Einengung oder Verdrängung der Speiseröhre; nur in einem von 9 Fällen fand sich eine Übereinstimmung. Patienten, die bei relativ kleiner Struma über ein Kloßgefühl im Hals und Schluckbeschwerden klagen, ohne daß röntgenologisch eine Oesophaguseinengung besteht, leiden nicht selten an einer depressiven Verstimmung, sodaß in solchen Fällen immer eine psychiatrische Untersuchung und Behandlung durchgeführt werden sollte, bevor die Strumaresektion erwogen wird (62).

Bei vergrößerten Lymphknoten im medialen oder lateralen Halsdreieck ohne erkennbare Ursache muß durch bioptische Untersuchung das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms (Stadium II) ausgeschlossen werden. Einseitige Schmerzen in der Schilddrüse, die zunächst an eine Thyreoiditis denken lassen, fanden sich 14 mal bei SM. Wenn Hinweise auf infiltratives Wachstum fehlen und die Diagnose einer Thyreoiditis klinisch und immunologisch nicht gesichert werden kann, ist eine Nadelbiopsie der Schilddrüse angezeigt (2).

Im Frühstadium der SM sind Konsistenzvermehrung und Größenzunahme der Struma die einzigen Hinweise auf

Malignität; zwei recht uncharakteristische Befunde, die auch bei vielen gutartigen Kröpfen gefunden werden. Wenn hier nur in 51 % der Fälle die Malignität der SM praeoperativ erkannte wurde, davon bei keinem Fall im Stadium I, und man berücksichtigt, daß auch in großen amerikanischen Statistiken bis vor nicht langer Zeit Prozentsätze von 55 % (5) und 35 % (11) praeoperativ diagnostizierte maligne Strumen mitgeteilt wurden, so sieht man, wie schwierig die Erkennung der SM ist. Dies ist verwunderlich, weil doch das Organ direkt abgetastet werden kann und jede Größenzunahme rasch sichtbar wird. Symptome, die mit größerer Wahrscheinlichkeit für die Malignität einer Struma sprechen, wie schlechte Abgrenzbarkeit, Unverschieblichkeit, einseitige Halsschmerzen, Atemnot und Heiserkeit als Hinweis auf eine Ummauerung der Trachea und einseitige Recurrensparese sind durchweg Spätsymptome (Stadium III und IV), bei deren Vorhandensein der Zeitpunkt für eine Radikaloperation bereits verpasst ist.

Nur durch frühzeitige ärztliche Behandlung und gründliche Untersuchung aller Strumapatienten können mehr Schilddrüsencarcinome im Frühstadium erkannt und geheilt werden. Bei jeder Struma ist darauf zu achten, daß die Schilddrüse genau auf verhärtete Bezirke abgetastet und der Hals nach vergrößerten Lymphknoten abgesucht wird. Danach sollte ein Scintigramm angefertigt und die Speicheraktivität sowie der intrathyreoidale Jodumsatz bestimmt werden. Infolge Verkleinerung des Jodpools ist der intrathyreoidale Jodumsatz häufig beschleunigt (36,73). So fand THIEMANN

(1965) bei kalten Knoten mit flachem Randkontrast und insgesamt beschleunigtem intrathyreoidalem Jodumsatz in 61 % der Fälle eine SM, während dies bei kalten Knoten allein nur in durchschnittlich 17 % zu erwarten ist (Tab. 1). Außerdem müssen vor einer Strumaoperation immer eine Tracheazielaufnahme in zwei Ebenen, eine Lungenübersichtsaufnahme nach Durchleuchtung angefertigt werden und die Stimmbandfunktion laryngoskopisch geprüft werden. Diese Untersuchungen sind ein Standardprogramm, das im Einzelfall ergänzt werden muß. Hat sich bei der Durchuntersuchung eines Kropfpatienten Verdacht auf Malignität ergeben, so sollte der Patient an eine chirurgische Abteilung überwiesen werden, an der die Möglichkeit der Schnellschnittdiagnostik besteht. Bei der Indikationsstellung ist ferner zu berücksichtigen, daß papilläre und follikuläre Carcinome nicht selten im 2. und 3. Lebensjahrzehnt vorkommen. Die Operationsindikation ist daher in diesem Alter nach den gleichen strengen Kriterien zu stellen wie bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres.

V,5 Während der operativen Behandlung einer Struma ist die Schnellschnittuntersuchung immer erforderlich, wenn makroskopisch ein auffälliger, krebsverdächtiger Bezirk gefunden wird oder wenn ein kleiner kalter Knoten aus einer wenig vergrößerten Schilddrüse herausgeschält werden soll, weil er dem Anschein nach harmlos ist. Die histologische Untersuchung sollte in diesen Fällen ebenso selbstverständlich werden, wie sie es bei der Probeexcision

aus der Brustdrüse heute schon ist. Auf diese Weise werden mehr Carcinome im Stadium I intraoperativ erkannt und der Eingriff kann dann mit der erforderlichen Radikalität zu Ende geführt werden.

Die Art des operativen Vorgehens und der Nachbehandlung richtet sich in erster Linie nach dem Ausbreitungsstadium der Geschwulst und im übrigen nach dem Geschwulsttyp.

War das Carcinom auf die Schilddrüse beschränkt, wurde je nach seiner Größe eine totale Thyreoidektomie oder eine Hemithyreoidektomie und subtotale Resektion der anderen Seite durchgeführt. Bei radikal operierten Strumen wurde als Nachbehandlung nur eine Hormonsubstitution mit 100 bis 200 mg Thyreoidea sicca oder 20 bis 60 Gamma-Thybon vorgenommen und der Lokalbefund regelmäßig kontrolliert, wie das von CRILE und anderen vorgeschlagen wird. Beim Vorhandensein tastbarer Halslymphknoten (Stadium II) wurden diese in gleicher Sitzung radikal ausgeräumt und je nach Speicherung mit Radiojod oder mit dem Gammatron von zwei seitlichen Halsfeldern aus nachbestrahlt.

Bislang haben 2 von 13 radikal operierten Patienten Lymphknotenmetastasen entwickelt, die operativ entfernt und nachbestrahlt wurden; einer der beiden hat jetzt ein lokales Rezidiv und Lungenmetastasen. In 9 Fällen, in denen das Carcinom postoperativ entdeckt wurde, konnte erst nachträglich ein Behandlungsplan aufgestellt werden, bei dem die Größe des Carcinoms, seine Lage im Resektionspräparat und das Alter des Patienten berücksichtigt wurden. In einem Falle wurde wenige Tage später ein zweiter radikaler Ein-

griff ausgeführt. Bei allen übrigen wurde die Erstoperation für ausreichend befunden, hormonell substituiert und regelmäßig kontrolliert; eine Kompromißlösung, die von COPE, CRILE u.a. empfohlen wird. Sie setzt eine genaue Überwachung des Patienten und die Entschlossenheit zum Zweiteingriff beim Auftreten eines Rezidivs voraus. Bei SM der Stadien III und IV wurde die Geschwulst soweit wie möglich entfernt unter Mitnahme der infiltrierten Nachbarschaft. Dabei wurde die kurze Halsmuskulatur, Teile des M. sternocleidomastoideus, die V. jugularis und der N. recurrens einseitig notfalls mit reseziert. In der Regel wurde daran eine Nachbehandlung in der Univ.-Strahlenklinik mit Gamma-Strahlen oder im Institut für Nuklearmedizin mit J^{131} angeschlossen. Dabei wurde die Erfahrung gemacht, daß einzelne Patienten mit ausgedehnt infiltrierten Carcinomen nach palliativer Resektion und Nachbestrahlung kürzer überlebten, als andere, bei denen die Geschwulst von vornherein inoperabel erschien und die entweder nur bestrahlt oder palliativ operiert worden waren, weil sie die Bestrahlung abgelehnt hatten. Bei einzelnen weit vorgerückten Carcinomen scheint ein konservatives, die noch vorhandenen Abwehrkräfte des Organismus schonendes Vorgehen günstiger zu sein, als eine weitreichende palliative Operation und Nachbestrahlung.

V,6 Zur Prognose des Schilddrüsenkarzinoms ist aufgrund dieser Untersuchung zu sagen, daß sie, wie bei manchen anderen Geschwulstarten vom klinischen Stadium und vom Differenzierungsgrad abhängt. Beide Faktoren sind zwei

Kreisen vergleichbar, die sich weitgehend überlagern; denn die prognostisch günstigeren differenzierten Carcinome wurden gleichzeitig meistens in den radikal operablen und am ehesten heilbaren Stadien I und II gefunden. Die Abhängigkeit der Prognose vom Ausbreitungsstadium zeigt sich darin (Abb. 12), daß selbst undifferenzierte, prognostisch ungünstige Carcinome im Stadium I eine ebenso lange Überlebenszeit erreichten wie vergleichbare differenzierte Carcinome und somit Aussicht auf Heilung haben. Im Stadium II war dieser Vergleich nicht möglich, weil unter diesen Patienten nur zwei undifferenzierte Carcinome vorkamen, die nach dem intraoperativen Befund bereits Stadium IV waren; eine Tatsache, die für eine stärkere Malignität undifferenzierter Carcinome spricht. Diese wird auch deutlich bei Betrachtung der geschwulstverdächtigen Anamnese (Abb. 10). Papilläre und follikuläre Carcinome, die oft im Frühstadium zur Operation kamen, hatten retrospektiv gesehen schon seit 1 Jahr und 10 Monaten, bzw. 3 Jahren und 10 Monaten erste Anzeichen einer Geschwulst bemerkt, während die tumorverdächtige Anamnese bei undifferenzierten Carcinomen nur 6 Monate zurückreichte und die Geschwulst in dieser kurzen Zeit meistens schon das Stadium III oder IV erreicht hatte. Weiterhin überlebten 2 von 7 Patienten mit ausgedehnten undifferenzierten Carcinomen (Stadium III und IV) 8 Jahre und 13 Jahre nach der Erkennung der SM (Abb. 12), wogegen von den undifferenzierten Carcinomen der gleichen Stadien bislang keiner länger als 2 1/2 Jahre überlebte, was mit den Erfahrungen im Schrifttum übereinstimmt.

VI ZUSAMMENFASSUNG

1. Von 1959-1966 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg unter 909 operierten Strumen 53 maligne Strumen (5,8 %) gefunden.
2. Das Durchschnittsalter der Patienten mit SM betrug zur Zeit der Operation bei differenzierten Carcinomen 50 Jahre, bei undifferenzierten Carcinomen 57 Jahre und bei Sarkomen 71 Jahre, während Patienten mit euthyreoten Strumen durchschnittlich 41 Jahre und solche mit hyperthyreoten Strumen 43 Jahre alt waren.
3. Frauen erkrankten 2,5 mal häufiger an einer SM und 3,2 mal häufiger an einem gutartigen Kropf als Männer. Daraus ergibt sich bei Frauen ein Anteil von 5,6 %, bei Männern von 6,8 % maligne Strumen. Der Anteil maligner Strumen im Operationsgut nimmt jenseits des 50. Lebensjahres deutlich zu.
4. Für den Vergleich von Klinik und Morphologie der SM wurden die Schilddrüsenkarzinome nach WINSHIP (1957) klassifiziert. Von 49 Carcinomen waren 12 (22 %) papillär, 10 (19 %) follikulär gebaut, 27 (51 %) gehörten zum undifferenzierten Typ.
5. Bei Verwendung der klinischen Stadieneinteilung von POPPE u. Mitarb. (1962) wurden nach dem praeoperativen Untersuchungsbefund 14 maligne Strumen zum Stadium I, 6 zum Stadium II, 24 zum Stadium III und 9 zum Stadium IV gerechnet. Bei 5 Patienten mußte die Zuordnung intraoperativ revidiert werden.
6. Die Diagnose SM wurde 27 mal praeoperativ, 17 mal intraoperativ und 9 mal postoperativ gestellt; bei diesen 9 Fällen handelte es sich um Carcinome im Stadium I.
7. Metastasen der SM fanden sich am häufigsten in den regionären Lymphknoten und in der Lunge (je 13 x), außerdem in 7 Fällen im Skelett und je einmal in Leber und Niere. Die Zusammenstellung ist unvollständig, weil die wenigsten Patienten mit SM in der Klinik

starben und seziiert wurden. Papilläre Carcinome metastasierten am häufigsten in regionäre Lymphknoten, undifferenzierte Carcinome in die Lunge.

8. Unter den klinischen Symptomen standen derbe bis harte Konsistenz der Struma (42 x), Atemnot durch Struma (32 x), unscharfe Begrenzung und Unverschieblichkeit der Struma (30 x), Neuentstehung einer Struma (23 x) und Größenzunahme eines alten Kropfes (19 x) an erster Stelle. 16 maligne Strumen waren gut begrenzt und verschieblich, davon enthielten 15 ein Carcinom im Stadium I und II. Bei 6 SM bestand eine Hyperthyreose. Vergrößerte Halslymphknoten waren 3 mal erstes Symptom einer SM.
9. Die geschwulstverdächtige Anamnese reichte bei papillären Carcinomen im Durchschnitt 1 Jahr und 10 Monate, bei follikulären Carcinomen 3 Jahre und 10 Monate, bei undifferenzierten Carcinomen 6 Monate und bei Sarkomen 4 1/2 Monate zurück.
10. Nach dem Palpationsbefund kamen papilläre Carcinome am häufigsten in Solitärknoten der Schilddrüse oder bei vergrößerten Halslymphknoten vor, follikuläre und undifferenzierte Carcinome fanden sich meistens in ein- oder beidseitigen multinodulären Strumen.
11. Röntgenologisch war in 30 Fällen die Trachea verdrängt oder eingeengt, überwiegend bei undifferenzierten Carcinomen des Stadium III. 25 maligne Strumen lagen teilweise retrosternal, 3 ausschließlich intrathorakal. Von den retrosternalen Strumen waren 11 seit vielen Jahren bekannt. Einmal war eine osteolytische Rippenmetastase erster Hinweis auf eine SM.
12. Ein Scintigramm lag bei 31 SM vor; darunter waren 27 kalte Knoten, 2 warme und ein heißer Knoten. Eine maligne Struma wies eine diffus aufgelockerte J¹³¹-Speicherung auf.

13. Im Radiojodtest zeigten von 27 malignen Strumen 21 eine regelrechte Speicheraktivität, bei je 6 Patienten lag sie im hypo- oder hyperthyreoten Bereich.
14. Unter 30 praeoperativ laryngoskopierten Patienten mit SM wurden 7 einseitige und 2 doppelseitige Stimmbandlähmungen festgestellt. Letztere Patienten litten an hochgradiger Atemnot mit Stridor und mußten sofort tracheotomiert werden. Bei allen einseitigen Paresen des N. recurrens bestand Heiserkeit.
15. Die Therapie der SM bestand bei 13 Patienten in einer radikalen Entfernung der Geschwulst durch Thyreoid-ektomie, Hemithyreoidektomie oder subtotaler Strumaresektion, im Stadium II mit radikaler Halslymphknoten-ausräumung und Gammatron-Nachbestrahlung. Von 28 nicht radikal oder nur palliativ operierten SM wurden 5 mit Radiojod und 17 mit Röntgenstrahlen nachbehandelt. Bei 12 inoperablen Patienten wurde die Diagnose durch eine Probeexcision oder Nadelbiopsie histologisch gesichert und in 8 Fällen noch eine Röntgenbestrahlung durchgeführt.
16. Alle Patienten mit SM wurden postoperativ mit Schilddrüsenhormon zumeist in Form von Thyroidea sicca 100 - 200 mg oder Thybon 20 - 60 μ täglich substituiert und in regelmäßigen Abständen kontrolliert.
17. Von den 13 radikal Operierten entwickelten bislang 2 Lymphknotenmetastasen, die entfernt werden konnten, einer hat ein lokales Rezidiv und Lungenmetastasen. Unter 5 Operierten und mit J^{131} Bestrahlten haben 3 ein Rezidiv, einer ist verstorben. Von 17 palliativ Operierten und Rö.-Nachbestrahlten sind 12 gestorben. Die palliativ Operierten ohne Nachbestrahlung sowie alle inoperablen Patienten sind inzwischen an ihrer SM ad exitum gekommen. Von 22 Patienten mit differenzierten Carcinomen haben bislang 5 eine Überlebenszeit von 5 Jahren erreicht, gegenüber nur 2 von 27 mit undifferenzierten Carcinomen.

18. Die Prognose einer SM hängt vom Geschwulsttyp und vom Ausbreitungsstadium ab. Patienten mit papillären und follikulären Carcinomen konnten vermutlich infolge langsameren Wachstums der Geschwulst häufig im Stadium I und II operiert werden und sind bis jetzt in 11 Fällen von ihrem Carcinom befreit. Von den Patienten mit undifferenzierten Carcinomen oder Sarkomen, die fast alle in den Stadien III und IV in die Klinik kamen, sind bislang nur 2 rezidivfrei geblieben, die im Stadium I radikal operiert waren; unter den übrigen beträgt jetzt die längste Überlebenszeit 2 1/2 Jahre.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALBERTINI, A.v.: Histologische Geschulst Diagnostik
S. 316-339, Stuttgart: Georg Thieme
Verlag 1955
- 2) ANDERSON W.A.D. and Th. WINSHIP: in Anderson: Pathology
5. Edition Vol. 2 S. 1078-1101,
St. Louis: The C.V. Mosby Company
1966.
- 3) BACHER, K.: Malignes Haemangioendotheliom der
Schilddrüse unter dem Bild einer
Strumitis. Zbl.f.Chir. 26, 1073-
1075 (1953).
- 4) BAY, V.: Schilddrüsenadenome und Rezidivstruma.
Langenbecks Archiv f.klin.Chir.
316, 101-104 (1966).
- 5) BEAHR, O.H., J.D. PEMBERTON and B.M. BLACK :
Nodular goiter and malignant lesions
of the thyroid gland. J.Clin.
Endocr. 11, 1157-1165 (1951).
- 6) BECK, E.: Über die Prognose der operierten
Struma maligna. Zbl.f.Chir. 36,
1513-1518 (1955)
- 7) BIELSCHOWSKY, F.: Neoplasia and internal environment.
Brit. J.Cancer 9, 80-116 (1955)
- 8) BLAHD, W.H., R.A. NORDYKE and F.K. BAUER: Radioactive
iodine in the postoperative treat-
ment of cancer. Cancer 13, 745-
755 (1960).
- 9) BOEHME, E.J., Th. WINSHIP, S. LINDSAY and G.KYPRIDAKIS:
An evaluation of needle biopsy of
the thyroid gland. Surg. Gynec. &
Obst. 119, 831-834 (1964)
- 10) BOWENS, O.M. and J.B. VANDER: Thyroid nodules and
thyroid malignancy: The risk in-
volved in delayed surgery. Ann.
Intern.Med. 57, 245 (1965)
- 11) CATELL, R.B. and B.F. COLCOCK: The present day problem of
cancer of the thyroid. J.Clin.
Endocr. 13, 1408-1415 (1953)

- 12) CATZ, B., D.W. PETIT and H. SCHWARZ: Treatment of cancer in the thyroid postoperatively with suppressive thyroid medication, radioactive iodine and thyroid stimulating hormone. *Cancer* 12, 371-383 (1959).
- 13) COLE, W.H., J.D. MAJARKIS and D.P. SLAUGHTER: Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. *J.Clin.Endocr.* 9, 1007-1011 (1949).
- 13a) COPE, O.: *Surgery of the thyroid. Means - de Groot - Stanbury: The Thyroid and its diseases. 3.Ed. S. 561-598, New York, Toronto, London: Mc Graw Hill Book (1963)*
- 14) CRILE, G.: The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer* 10, 1119-1136 (1957).
- 15) CRILE, G.: Late results of treatment for papillary carcinoma of the thyroid. *Ann. of Surg.* 166, 178-182 (1964)
- 16) CRILE, G.: Endocrine dependency of papillary carcinoma of the thyroid. *J.Am.Med. Ass.* 195, 721-724 (1966)
- 17) DISCHE, S.: The radioisotope scan applied to the detection of carcinoma in thyroid swellings. *Cancer* 17, 473-479 (1964).
- 18) DOBNYS, B.M., E.F. MALOOF: The study and treatment of 191 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. *J.Clin. Endocr.* 11, 1323-1360 (1951).
- 19) DÖPFNER, J.: Über das Verhalten des Schilddrüsenadenoms und der wuchernden Struma zur Kapsel und zu den Blutgefäßen. *Frankfurter Zeitschr.f.Path.* 44, 462-489 (1933).
- 20) ESSBACH, H.: Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsen-geschwülste. *Virchows Arch.path. Anat.* 305, 20-63 (1940).
- 21) FASSBENDER in Kaufmann: Spezielle Pathologische Anatomie. 11.-12. Aufl. Bd. I/II, S. 1441-1463. Berlin: Verlag Walter de Gruyter & Co 1956.

- 22) FITZGERALD, J.P., F.W. FOOTE and R.F. HILL:
Concentration of J^{131} in thyroid
cancer shown by radioautographie.
Cancer 3, 86-105 (1950).
- 23) FONYO, J.:
Über die abweichende Struma.
Zbl.f.Chir.35, 1503-1510 (1957).
- 24) FRAZELL, E.L. and F.W. FOOTE: The natural history of
thyroid cancer. J.Clin.Endocr. 10,
1023-1030 (1949).
- 25) FRAZELL, E.L. and J.B. DUFFY: Hürthle-Cell cancer of the
thyroid. Cancer 4, 952-956 (1951)
- 26) FRAZELL, E.L. and F.W. FOOTE: Papillary cancer of the
thyroid. Cancer 11, 895-922 (1958).
- 27) FURTH, J. and K.H. CLIFTON: Experimental pituitary
tumors and the role of pituitary
hormones in tumorigenesis of the
breast and thyroid. Cancer 10, 842-
853 (1957).
- 28) GIERKE, E.v.:
Über die Strumatumoren der Knochen
und anderer Organe. Frankfurter
Zeitschr. f. Path. 56, 276-295 (1943).
- 29) GODWIN, J.T., B.G. DUFFY, P.G. FITZGERALD, G.B. TRUNNEL,
and R.W. RAWSON: Pathological effects and
radioautographic location of J^{131}
in humans. Cancer 4, 936-951 (1951).
- 30) GRAHAM, A.:
Malignant epithelial tumors of the
thyroid. Surg. Gynec. & Obst. 39
781-790 (1924).
- 31) GROESBECK, N.P.:
Evaluation of routine scintiscanning
of nontoxic thyroid nodules.
Cancer 12, 1-9 (1959).
- 32) HAMPERL, H.:
Onkocyten und Onkocytoeme. Virchows
Arch. Path.Anat. 335, 452-483 (1962).
- 33) HAMPERL, H.:
Morphologie der Tumoren.im Handbuch
der allgemeinen Pathologie (heraus-
gegeben von F. Buchner, E. le Herer
und F. Roulet) Bd. VI/3; S.19-106,
Heidelberg: Springer Verlag 1955.
- 34) HERFARTH, C, M. HETTLER und H. van LESSEN: Verschluss
der Vena brachiocephalica bei retro-
sternalen Strumen. Langenbecks Arch.
klin. Chir. 316, 120-122 (1966).

- 35) HORN, W.E., R.T. WELTY, F.P. BROCKS, G.E. ROADS and E.P. PENDERGRASS: Carcinoma of the thyroid gland. *Ann.of Surg.* 126, 140-154 (1947).
- 36) HORST, W. Radiologische Diagnostik und Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen bzw. Tumoren. Sonderband Strahlentherapie 49, 6-22 (1962).
- 37) HOWES, W.E. and M.N. FOOTE: Carcinoma of the thyroid gland. *Radiology* 52, 541-555 (1942).
- 38) JÄCKEL, E.: Histologische und klinische Besonderheiten der Struma nodosa adenomatosa. *Zbl.f.Chir.* 88, 457-468 (1963)
- 39) KING, L.M., J.D. PEMBERTON: So called lateral aberrant thyroid. *Surg.Gyn.& Obst.* 74, 991-1001 (1942).
- 40) KLEIN, E.: Die malignen Schilddrüsentumoren. *Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med.* 66, 336-345 (1961).
- 41) LAHEY, F.H. and H.H. HARE: Malignancy in adenomas of the thyroid. *J. Am. Med. Ass.* 145, 689-695 (1951).
- 42) LANGENBACH, J.U.: Strumarezidivprophylaxe. Dissertation München 1959.
- 43) Mac FEE, W.F.: Surgical treatment of carcinoma of the thyroid gland with special reference to metastases. *Surg.Clin. of North.Amer.* 33, 361-387 (1953)
- 44) MEANS, J.H., L.J. de GROOT and J.B. STANBURY: Thyroid Neoplasia in The thyroid and its deseases. 3 Ed. S. 487-525, New York, Toronto, London: McGraw Hill Book Co 1963
- 45) McCORMACK, K.R.: Bone metastases of thyroid carcinoma. *Cancer* 19, 181-184 (1966).
- 46) MONEY, W.L., J.T. GODWIN and R.W. RAWSON: The experimental production of thyroid tumors in the rat by administration of sodium-5-iodo-2-thiouracil. *Cancer* 10, 690-697 (1957)
- 47) MORTENSEN, J.D., L.B. WOOLNER and W.A. BENNET: Secondary malignant tumors in the thyroid gland. *Cancer* 9, 306-309 (1956).

- 48) MUSTACCHI, P. and S.J. CUTTLER: Some observations on the incidence of thyroid cancer in the United States. New Engl.J.Med.255, 889-893 (1956)
- 49) PEMBERTON, J.D. Malignant lesions in the thyroid gland. Surg.Gyn. & Obst. 69, 417-430 (1939)
- 50) POPPE, H., A. GREGL, P. DOERING, H. SCHOEN und H. VOTH: Klinik und Therapie der bösartigen Schilddrüsengeschwülste. Sonderband Strahlentherapie 49, 42-91 (1962).
- 51) RALL, J.E., W.N. MILLER, Ch.G. FORSTER, W.C. PEACOCK and R.W. RAWSON: The use of thiouracil in the treatment of metastatic carcinoma of the thyroid with radioiodine. J.Clin. Endocr. 11, 1273-1280 (1951)
- 52) RAWSON, R.W. and R.S. BENUA: Modern physiological concepts of thyroid cancer. Cancer 10, 819-824 (1957).
- 53) RIENHOFF, W.F.: Lymphatic vessels of the thyroid gland in dog and in men. Arch. of Surg. 23, 783-804 (1931).
- 54) ROBBIN, J., J.E. RALL and R.W. RAWSON: A new serum iodine component in patients with functional carcinoma of the thyroid. J. Clin. Endocr. 15, 1-27 (1955).
- 55) ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. 15. Aufl. München R.O. Oldenbourg 1948.
- 56) ROSE, G. and M.P. KELSEY: Radioactive iodine in the diagnosis and treatment of thyroid-cancer. Cancer 16, 896-913 (1963).
- 57) ROUALLE, H.L.M.: Malignant disease of the thyroid gland. Royal College of Surg. of Engl. 7, 67-86 (1950)
- 58) RUNDLE, F.F. and A.G. BASSER: Stumprecurrens and total thyroidectomy in papillary thyroid cancer. Cancer 9, 692-697 (1956).
- 59) RUSSELL, W.O., M.B. IBANEZ, R.L. CLARK and E.L. WHITE: Thyroid carcinoma. Cancer 16, 1425-1460 (1963).
- 60) SAEGESSER, M.: Spezielle chirurgische Therapie 6. Aufl. S. 145-152. Bern-Stuttgart Verlag Hans Huber 1959.

- 61) SAENGER, E.L., F.N. SILVERMANN, T.D. STERLING and
M.E. TURNER: Neoplasia following therapeutic
irradiation in childhood. Radiology
64, 889-904 (1954).
- 62) SCHWAIGER, M., in Hellner-Nissen-Vosschulte: Lehr-
buch der Chirurgie 5. Aufl. S. 293-
324, Stuttgart: Georg Thieme Verlag
1967.
- 63) SHALLOW, T.A., F.D. WAGNER and R.E. COLCHER: Cancer
of the thyroid gland. Clinical ana-
lysis and evaluation of the therapy
in 144 cases. Surgery 39, 252-259
(1956).
- 64) SHIMAHOKA, K.H., J.E. SOKAL and J.W. PICKREN:
Metastatic neoplasm in the thyroid
gland. Cancer 15, 557-565 (1962).
- 65) SILLIPHANT, W.M.: Thyroid carcinoma and death. A clinic
pathological study of 193 autopsies.
Cancer 17, 513-525 (1964)
- 66) SILVERBERG, S.G. and R.A. VIDONE: Carcinoma of the thyroid
in surgical and postmortem material.
Analysis of 300 cases at autopsy and
literature review. Ann. Surg. 164,
291-299 (1964)
- 67) SILVERBERG, S.G. and R.A. VIDONE: Adenoma and carcinoma
of the thyroid. Cancer 19, 1053-
1062 (1966).
- 68) SIMON, M.A.: Haemangioendotheliosarcoma of the
thyroid with extension to the trachea
and massive haemoptysis. Arch.Path.
27, 571-579 (1939).
- 69) SLOAN, L.W.: Of the origin, characteristics and
behavior of the thyroid cancer.
J.Clin.Endocr. 14, 1309-1335 (1954).
- 70) SMITH, L.W.: Certain so called sarcomas of the
thyroid. Arch.Path. 10, 524-530 (1930).
- 71) SPECHT, H. und H. MAGNUS: Zur Radiojodtherapie der
Struma. Fortschritte Med. 16, 581-
583 (1964).
- 72) STEINER, H.: Besonderheiten des mehrfachen Struma-
rezidiivs. Langenbecks Arch.klin.Chir.
295, 951-955 (1960).

- 73) THIEMANN, K.J.: Ergebnisse der präoperativen radiologischen Differentialdiagnose nodulärer Schilddrüsenerkrankungen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 312, 271-289 (1965).
- 74) TOLLEFSEN, H.R. and J.J. de COSSE: Papillary carcinoma of the thyroid. The case for radical neck dissection. Am.J.Surg. 108, 547 (1964).
- 75) UICC: Illustrierte Tumor-Nomenklatur. Herausgeber: H. Hamperl, S. 148-161. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1965.
- 76) VOSS, R. Endocrinologische Fragen zur Entstehung des Kropfrezidivs. Langenbecks Arch.klin.Chir. 295, 949-951, (1960).
- 77) WALT, A.J., L.B. WOOLNER and B.M. BLACK: Small-cell malignant lesions of the thyroid gland. J.Clin.Endocr. 17, 45-60 (1957).
- 78) WARD, G.E., J.W. HENDRICK and R.G. CHAMBERS: Carcinoma of the thyroid gland. Ann.Surg. 131, 473-493 (1950).
- 79) WARREN, Sh. and W.A. MEISSNER: Tumors of the thyroid gland. Atlas of Tumor Pathology IV/14. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1953.
- 80) WEGELIN, C.: in Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd.8, S.174-316. Berlin: Julius Springer Verlag 1926.
- 81) WILLIS, J.: Incidence and aetiology of thyroid carcinoma. Brit.Med.J. 1, 1646-1949 (1961).
- 82) WINDEYER, B.: Cancer of the thyroid and radiotherapy. Brit.J.Radiol. 27, 537-552 (1954)
- 83) WINSHIP, Th.: in W. Raven: Cancer Vol.2/II, S.400-411, London: Butterworth & Co 1958.
- 84) WOLF, W.: Zur Kropfdegeneration. Zbl.Chir. 7, 303-311 (1957)

- 85) WOOLNER, L.B., O.H. BEAHR, B.M. BLACK, W.N. Mac
CONAHEY and F.R. KEATING:
Classification and prognosis of
thyroid carcinoma. Am.J.Surg. 102,
354-387 (1961).
- 86) ZAUNBAUER, W.: Über die Struma maligna. Wiener Med.
Wschr. 102, 993-996 (1952).
- 87) ZUKSCHWERDT, L.: Auswirkungen der radiologischen
Diagnostik und Therapie auf die
Indikation zur operativen Behandlung
der Schilddrüsenerkrankungen.
Sonderband Strahlenther. 49, 29-35
(1963).

Herrn Professor M. Schwaiger und Herrn Prof. P. Gedigk möchte ich für die großzügig gewährten Arbeitsmöglichkeiten an der Chirurgischen Klinik und am Pathologischen Institut der Universität Marburg danken. Den Herren Professoren R. du Menil de Rochemont, G.A. Martini und W. Löhr bin ich für die Erlaubnis, Krankenunterlagen in ihren Kliniken einzusehen, dankbar. Herr Professor H.J. Streicher förderte meine Arbeit, Herr Dr. H. Bechtelsheimer beriet mich bei morphologischen Problemen, Herr Dr. H. van Lessen gab die Anregung zu dieser Arbeit.

Lebenslauf:

Am 31.5.1940 wurde ich als viertes Kind des Arztes Dr.med. Hero van Lessen und seiner Ehefrau Ursula geb, Kind auf der Insel Juist geboren.

Vom Mai 1947 bis zum Dezember 1954 besuchte ich die Volksschule mit differenziertem Mittelbau der Insel Juist.

Von Januar 1955 bis zum März 1960 besuchte ich das Realgymnasium der Hermann Lietz Schule Hohenwehrda bei Hünfeld, wo ich am 8.3.1960 die Reifeprüfung ablegte.

Vom WS 1960/61 bis WS 1962/63 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg. Dort legte ich die naturwissenschaftliche und die ärztliche Vorprüfung ab. Während meines klinischen Studiums besuchte ich im SS 1963 die Universität Kiel, im WS 1963/64 und SS 1964 die Universität Wien und seit dem WS 1964/65 die Universität Marburg. Dort legte ich am 19.9.1966 das Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Freiburg die Herren Professoren:

Brauer, Fischer, Fleckenstein, Goerttler,
Hassenstein, Holzer, Keller, Lüttringhaus,
Mohr, Rose, Staubesand.

in Kiel die Herren Professoren und Dozenten:
Eufinger, Gärtner, Lennert, Portwich, Wulf.

in Wien die Herren Professoren und Dozenten:
Antoine, Asperger, Böck, Braitenberg, Brücke,
Chiari, Deutsch, Fellingner, Fuchsig, Krause,
Langer, Lesky, Moritsch, Reimer, Wiedmann.

in Marburg die Herren Professoren und Dozenten:
Beckmann, Berendes, Bommer, Exner, Franke,
Gedigk, Hamm, Hildebrand, Jacob, Linneweh,
Martini, du Menil de Rochemont, Schleyer,
Schmidt, Schwaiger, Streicher.

